



TELECOMUNICACIÓN

Campus Sur  
POLITÉCNICA

# ESCUELA TÉCNICA SUPERIOR DE INGENIERÍA Y SISTEMAS DE TELECOMUNICACIÓN

## PROYECTO FIN DE GRADO

**TÍTULO: EMULACIÓN DE SITUACIONES DE RIESGO EN UN  
PÁNCREAS ARTIFICIAL: SOLUCIONES**

**AUTOR: CLAUDIA ARDID VALERO**

**TUTOR: AGUSTÍN RODRÍGUEZ HERRERO**

**TITULACIÓN: GRADO EN INGENIERÍA TELEMÁTICA**

**DEPARTAMENTO: INGENIERÍA TELEMÁTICA Y ELECTRÓNICA**

VºBº

**Miembros del Tribunal Calificador:**

**PRESIDENTE: EMMA ACOSTA MENÉNDEZ Emma Acosta Menéndez**

**VOCAL: AGUSTÍN RODRÍGUEZ HERRERO**

**SECRETARIO: JAVIER JIMÉNEZ MARTÍNEZ**

**Fecha de lectura: 21 de Julio de 2016**

**Calificación:**

**El Secretario,**



# Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincera gratitud a:

Mi familia, por su cariño, guía, comprensión y el apoyo que siempre me han brindado. Gracias por darme la fuerza para irme superando, por enseñarme que con esfuerzo se puede llegar a cualquier sitio

A Alberto, por las noches en vela estudiando, por las clases de física y programación, por escucharme siempre y aconsejarme.

A mis compañeros y amigos de la universidad, en especial a Mitu, a Rocío y a Sergio, sin los que la carrera no hubiera sido lo mismo. Por las risas, las confidencias, por estar ahí en los buenos momentos, en los malos y en los peores.

Y en especial a Agustín Rodríguez, mi tutor, por haber confiado en mí y haberme brindado la oportunidad de trabajar en un campo que de otra forma no hubiera conocido. Por sus tutorías, su infinita paciencia y todo el tiempo que ha dedicado para que la realización de este proyecto haya sido posible



*"No puedes guiar el viento, pero puedes cambiar la dirección de tus velas"*

*Proverbio chino.*



# Índice

<b>1. ANTECEDENTES</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Justificación del Proyecto</b>	<b>1</b>
<b>1.2. La diabetes mellitus</b>	<b>3</b>
1.2.1. El ciclo metabólico glucosa-insulina	4
1.2.2. La insulina en la historia	7
1.2.3. Las terapias con insulina en diabetes Tipo 1	8
1.2.4. Los sistemas electromecánicos de infusión	10
1.2.5. La monitorización de la glucosa	12
1.2.5.1. Glucómetro	12
1.2.5.2. Monitorización continua de la glucosa	12
1.2.6. La hipoglucemia en diabetes Tipo 1	14
<b>1.3. El páncreas endocrino artificial</b>	<b>15</b>
1.3.1. La regulación reactiva PID	19
1.3.2. Control basado en reglas	19
1.3.3. Sistemas de seguridad	21
<b>1.4. El modelado del metabolismo de la glucosa</b>	<b>21</b>
1.4.1. Tipos de modelos	23
1.4.2. Simuladores	26
1.4.2.1. Simulación de terapias	26
1.4.2.2. Simuladores de pacientes	27
<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>31</b>
<b>2.1. Hipótesis</b>	<b>33</b>
<b>2.2. Objetivos</b>	<b>34</b>
<b>3. METODOLOGÍA</b>	<b>35</b>
<b>3.1. Introducción</b>	<b>37</b>
<b>3.2. Terapia CSII</b>	<b>37</b>
3.2.1. Efecto del periodo de muestreo en la terapia CSII	38
<b>3.3. Problemas tecnológicos</b>	<b>39</b>
<b>3.4. Métodos para el control glucémico</b>	<b>40</b>
3.4.1. Transporte de insulina	41
3.4.2. Tabla de estados	41
<b>3.5. Diseño de los experimentos</b>	<b>42</b>
Experimento 1: Emulación de problemas tecnológicos	43
Experimento 2: Corrección de los problemas tecnológicos	43
Experimento 3: Efecto del transporte en la respuesta glucémica	43
Experimento 4: Efecto de la modificación de la insulina basal del periodo postprandial	43
Experimento 5: Combinación de los experimentos 3 y 4	44
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>45</b>
<b>4.1. Introducción</b>	<b>47</b>
<b>4.2. CSII: Terapia en lazo abierto</b>	<b>47</b>
<b>4.3. Experimento 1: Emulación de problemas tecnológicos</b>	<b>49</b>
<b>4.4. Experimento 2: Corrección de los problemas tecnológicos</b>	<b>50</b>

<b>4.5. Experimento 3: Efecto del transporte en la respuesta glucémica .....</b>	<b>51</b>
<b>4.6. Experimento 4: Efecto de la modificación de la insulina basal del periodo postprandial .....</b>	<b>52</b>
<b>4.7. Experimento 5: Combinación de los experimentos 3 y 4 .....</b>	<b>55</b>
<b>4.8. Discusión de los resultados obtenidos .....</b>	<b>58</b>
4.8.1. Experimentos 1 y 2: problemas tecnológicos .....	58
4.8.2. Experimento 3: Transporte .....	59
4.8.3. Experimento 4: CB.....	59
4.8.4. Experimento 5: CBT .....	60
<b>5. CONCLUSIONES.....</b>	<b>67</b>
<b>5.1 Conclusiones .....</b>	<b>69</b>
<b>6. TRABAJOS FUTUROS .....</b>	<b>71</b>
<b>7 ANEXOS .....</b>	<b>77</b>
<b>8 REFERENCIAS.....</b>	<b>80</b>



# Lista de Figuras

Figura 1: Proceso de control no patológico de la glucosa. ....	5
Figura 2: : Izquierda: aparición de hiperglucemia por la no producción de insulina. Derecha: restauración mediante terapia del control metabólico. ....	6
Figura 3: Izquierda: terapia intensiva mediante inyecciones. Derecha: terapia por infusión continua con bomba de insulina. Azul insulina de acción lenta. Roja: insulina de acción rápida. ....	9
Figura 4: Pluma de insulina. ....	10
Figura 5: Esquema de una bomba de insulina. ....	11
Figura 6: Glucómetro y gota de sangre capilar situada en la tira reactiva. ....	12
Figura 7: La topología muestra un control de la diabetes en lazo cerrado en el que el paciente no intervendría en la administración de insulina, por lo tanto se lograría que la persona se relajara en cuanto a los cálculos de las dosis de insulina que el paciente ..... 17	17
Figura 8: Modos de operación de una terapia con insulina. Arriba: lazo abierto (OL). Centro: lazo semicerrado (SCL). Abajo: lazo cerrado (FCL). ....	18
Figura 9: Esquema de un sistema de control basado en reglas. ....	19
Figura 10: Reglas de Inferencia (a) Modus Ponens (b) Modus Tollens. ....	20
Figura 11: Modelo del sistema glucorregulatorio compuesto por dos submodelos: insulina y glucosa. ....	22
Figura 12: Modelo minimalista. ....	23
Figura 13: Modelo del sistema metabólico propuesto por Cobelli. ....	25
Figura 14: Esquema del sistema glucosa-insulina del simulador UVA/Padova ..... 28	28
Figura 15: Gráfica CVGA. ....	29
Figura 16: Representación del tratamiento CSII en el segundo y tercer día de la simulación (a): Día 2 Azul T=1min, día 3 Verde T=5min (b): Día 2 Azul, día 3 Verde, ambos T=1min. . 38	38
Figura 17: Ventanas temporales definidas para realizar los experimentos. ....	40
Figura 18: Glucosa con calibración del sensor y falta de datos. ....	49
Figura 19: Simulación de la corrección de errores del sensor. ....	50
Figura 20: (a) Transporte 0.25, período PPO Cena, Adultos. (b) Transporte 0.50, periodo PEI adolescentes. ....	51
Figura 21: Gráfica CVGA con terapia de modificación de basal. Periodo PPO después de la comida en adolescentes. ....	53
Figura 22: Gráfica CVGA con terapia de modificación de basal. Periodo PEI Adultos. ....	54
Figura 23: Tratamiento CSII vs CBT en el periodo PPO de la cena en adolescentes. ....	56
Figura 24: Tratamiento CSII vs CBT en el periodo PEI en adultos. ....	57
Figura 25: Representación del valor máximo de la glucosa en los adultos. ....	61
Figura 26: Representación del valor mínimo de la glucosa en los adultos. ....	62
Figura 27: Porcentaje de glucosa que se mantiene en un rango de valores (mg/dL). Adultos. ....	62
Figura 28: Representación de la media de la glucosa en los adolescentes. ....	63
Figura 29: Representación del valor máximo de la glucosa en adolescentes. ....	63
Figura 30: Representación del valor mínimo de la glucosa en adolescentes. ....	64
Figura 31: Porcentaje de glucosa que se mantiene en un rango de valores (mg/dL) Adolescentes. ....	64



# Lista de Tablas

Tabla 1: Porcentaje de error entre el segundo y el tercer día.....	39
Tabla 2: Tabla de estados genérica utilizada.....	42
Tabla 3: Terapia CSII aplicada a cada uno de los pacientes de la simulación.....	47
Tabla 4: Resultados estadísticos obtenidos de los adultos tratados con la terapia CSII. ....	48
Tabla 5: Resultados estadísticos obtenidos de los adolescentes tratados con la terapia CSII.....	48
Tabla 6: Tabla de estados genérica para transporte .....	51
Tabla 7: Tabla de estados y distancias CVGA del Adulto 9 en el escenario A.....	52
Tabla 8: Resultados estadísticos obtenidos de los adolescentes con el algoritmo CB. ....	54
Tabla 9: Resultados estadísticos obtenidos de los adultos con el algoritmo de CB.....	55
Tabla 10: Resultados estadísticos obtenidos de los adolescentes con el algoritmo CBT.....	56
Tabla 11: Resultados estadísticos obtenidos de los adultos con el algoritmo CBT. ....	58



# RESUMEN

La *diabetes mellitus* es una enfermedad caracterizada por la insuficiente o nula producción de insulina por parte del páncreas. La *diabetes tipo 1* es un trastorno del metabolismo de los carbohidratos debido a la falta de producción de insulina por destrucción de las células beta del páncreas, que son las encargadas de la producción de insulina. Debido a esta enfermedad, los pacientes deben administrarse insulina exógena mediante terapias con plumas o bombas de infusión, para controlar el nivel de glucosa en sangre y no sufrir hiperglucemia que destruye a medio y largo plazo otros tejidos del organismo. Como consecuencia de una aplicación excesiva de insulina exógena pueden surgir eventos de hipoglucemia, que traen graves consecuencias para la salud, incluso coma y la muerte.

Los tratamientos de la diabetes Tipo 1 tienen como objetivo, no curar la enfermedad, pero sí mantener el nivel de glucosa dentro de los límites que se mantienen en personas sanas. Para ello, se trata de imitar lo más fielmente posible el trabajo realizado por un páncreas no patológico. Es difícil imitar el comportamiento de un páncreas sano debido a que el sistema glucorregulatorio está afectado por diversos factores como pueden ser la dieta, el ejercicio físico y el comportamiento del paciente respecto a su enfermedad. Debido a esto, no existe una terapia óptima para un paciente, sino que tiene que estar en constante cambio para ajustarse a los factores anteriormente citados que cambian el efecto de la insulina y el metabolismo de la glucosa en pacientes sometidos al mismo tratamiento o en un mismo paciente.

Un páncreas artificial (PA) es un sistema autónomo que permite el control automático de la glucosa y que realiza medidas instantáneas del nivel de glucosa, informando a un algoritmo de control sin requerir la intervención del paciente, disminuyendo la atención que tiene que prestar el paciente a su enfermedad. La glucosa es medida en tejido intersticial mediante sensores continuos subcutáneos que requieren de calibración frecuente y tienen una vida media muy limitada la insulina se administra en tejido subcutáneo por lo que sufre una degradación y un retardo hasta llegar a la sangre. El desarrollo del PA se enfrenta hoy a una serie de retos tanto tecnológicos como metodológicos, a continuación se enumeran algunos de los más relevantes: problemas de los algoritmos de control para enfrentarse a los retardos de la absorción de insulina y al introducido por el sensor subcutáneo; problemas de los algoritmos de control por no usar una hormona contra-reguladora, solo se controlan las subidas de glucosa con la insulina, pero no las bajadas; necesidad de sensores más fiables y sin calibración.

Para el desarrollo del proyecto se utilizará el simulador de Virginia/Padova para trabajar con pacientes virtuales, utilizando una población (10 adultos y 10 adolescentes),

Los objetivos del presente proyecto son: 1) implementar simulaciones de situaciones reales encontradas en la experimentación clínica, en lo que a la variable de glucosa subcutánea se refiere, se va dotar al simulador de robustez ante la falta de medida y ante las calibraciones diarias que deben realizarse.; y 2) proponer distintos algoritmos para conseguir la reducción de hiperglucemia en el periodo postprandial, algunos de estos algoritmos evaluarán el periodo preprandial antes de tomar ninguna decisión respecto a las dosis de insulina a suministrar y después decidirán dicha dosis.

Como conclusión se puede decir que los algoritmos que evalúan la glucosa en periodos anteriores a la ingesta realizan un mejor control glucémico en el periodo posprandial y en el periodo comprendido entre la comida y la cena.





# SUMMARY

Diabetes mellitus is a disease characterized by the deficiency or absent of production of insulin by the pancreas. Diabetes type 1 is a carbohydrate metabolism's disorder due to the lack of insulin production by the destruction of beta cells in the pancreas. Those cells are in charge of insulin's production. Because of this disease, patients must inject exogenous insulin with feather therapy or infusion pump, in order to monitor the level of blood's glucose and avoid suffering hyperglycaemia, which can destroy other organism tissues. On the other hand, if an excessive amount of exogenous insulin is injected, hypoglycaemia events may take part, and it will carry to serious consequences, like coma or death.

The objective in treatments for diabetes type 1 is to keep the glucose level in the limits set by healthy people. In order to accomplish this, it's common to try to imitate the behaviour of a non-pathological pancreas. This is complicated because the glucose regulation system is affected by factors like diet, exercise and patient's behaviour regarding the disease. Due to this, there isn't an optimal therapy for each patient. The patient must change constantly it's therapy to adjust to the factors cited before.

An artificial pancreas (PA) is an autonomous system that allows controlling automatically the glucose, realising instant measures of the glucose level. It informs to a control's algorithm without the need of the patient's intervention. With this, it reduces the need of attention from the patient. Glucose is measured in the interstitial tissue by subcutaneous sensors. This sensors require frequent calibration and has a really limited life span. Also, the insulin is supplied in subcutaneous tissue and it suffers from degradation and a retard until it reaches the blood. The PA's development faces today several challenges both technological and methodological. Some of the most relevant are: problems with control algorithms to face the delays of the insulins absorption; problems with the control algorithms because of the lack of a hormone which causes the opposite effect (it only controls the increases of insulin, but not the decrease); the need of sensors with more reliable and without calibration.

In order to accomplish this project, a Virginia/Padova simulator will be used, making use of a population of 10 adults and 10 teenagers.

This project's objectives are: 1) Implementation of real situations found in the clinic experimentation, where the simulator will be implemented to act with lack of measures and with daily calibrations needed; 2) propose several algorithms to accomplish the reduction of the hyperglycaemia in the postprandial period. Some of those algorithms will evaluate the pre-prandial period before taking any decision in relation to the insulins doses, and then it will decide the doses.

In conclusion, the algorithms that will evaluate the glucose in periods before consumption of food accomplish a better glycaemic control in the postprandial period and between lunch and dinner.







# 1



## **1. ANTECEDENTES**



## 1.1. Justificación del Proyecto

La diabetes es una enfermedad crónica cuyas complicaciones solo pueden mitigarse con terapias con insulina. En las terapias con insulina actuales el paciente mide con su glucosa y en función a esa medida y a su actividad física e ingestas toma la decisión de cuánta insulina administrarse.

En la aplicación de las terapias existe un alto grado de subjetividad debido principalmente a que dos médicos tratando al mismo paciente no prescribirían exactamente la misma terapia y a que la experiencia del propio paciente influye en la toma de decisiones en la administración de sus dosis, o sea, que ante un mismo valor de glucosa el paciente no toma exactamente la misma decisión.

Las dosis de insulina no causan siempre el mismo efecto, en general la vida diaria causa incertidumbres sobre las terapias que son difíciles de cuantificar. Para evitar la subjetividad y el efecto de las incertidumbres se debería diseñar un método de administración en el que la intervención del paciente fuera mínima, ese método formaría parte de un sistema autónomo conocido como “páncreas endocrino artificial”, (páncreas endocrino artificial) basado en gran medida en el diseño de sistemas de control, tales como los que se utilizan en el ámbito industrial. Varias son las causas principales que dificultan la aplicación clínica del páncreas endocrino artificial de forma ambulatoria, cuya finalidad es utilizar la vía subcutánea de infusión y la vía subcutánea de medida: la medida de glucosa subcutánea es poco fiable, los retardos introducidos por la absorción de insulina y por el transporte de la glucosa subcutánea, el control es unilateral no existiendo la contrarregulación hormonal ya que solo se utiliza la insulina y la escasa repetitividad de la administración de una dosis de insulina subcutánea.

La diabetes representa un gran problema de salud pública y es la enfermedad más común en los países industrializados que afecta a ambos sexos y todas las razas sin respetar ningún límite de edad y la previsión a medio plazo es un aumento de la población mundial afectada. Según la Asociación Americana de Diabetes (ADA-*American Diabetes Association*<sup>1</sup>), en el año 2012 el 9.3% de la población americana tiene diabetes de los que el 2.6% aún no lo sabe por no tenerla diagnosticada, sólo entre el 5-10% de la población con diabetes necesita tratarse con insulina y según la sociedad española de diabetes en España afecta al 12% de la población<sup>2</sup> y en general el 10% de la población diabética requerirá de insulina exógena para su supervivencia en el año 2025.

La *diabetes mellitus* (del griego *diabainein*, “pasar a través” y del latín *mellitus*, “endulzado con miel”, de ahora en adelante se referirá como diabetes), es conocida desde muy antiguo, se define como el trastorno del metabolismo de los carbohidratos, resultante de una producción insuficiente de insulina, o de una sensibilidad reducida a ésta. Se puede entender asimismo como una colección de síndromes que tienen en común una hiperglucemia de diversa severidad con una peculiar tendencia a lesionar los macro y microvasos del organismo y/o del sistema nervioso, dando origen a las complicaciones de la diabetes que a medio o largo plazo originan múltiples problemas médicos: oftalmológicos, renales, neurológicos, cerebrovasculares, cardiovasculares... El gasto

---

<sup>1</sup> Disponible en <http://www.diabetes.org>, último acceso junio 2016.

<sup>2</sup> Disponible en <http://www.sediabetes.org>, último acceso junio 2016.

público sanitario se centra más en el tratamiento de estas complicaciones que en sí mismo a la diabetes.

Los objetivos principales del proyecto son: la emulación de los problemas tecnológicos de los sensores continuos de glucosa encontrados en la experimentación clínica y la mejora del periodo postprandial reduciendo la hiperglucemia; ambos objetivos se enmarcan dentro de la investigación del páncreas endocrino artificial. la simulación de situaciones reales que se han encontrado en la experimentación clínica y proponer algoritmos para que su impacto en la propuesta de dosis de insulina no suponga un riesgo para la integridad del paciente con diabetes. Los diferentes aspectos que se van a tratar son: reducción de la hiperglucemia del periodo postprandial; robustez ante falta de medida, calibraciones o cambios de sensor; gestión de la bomba en periodo basal cuando se infusionan bolos grandes.

Para simular todas estas situaciones extraordinarias derivadas de la tecnología, se va a partir de un simulador de diabetes (especificado en los recursos empleados), en el cual se va a programar distintos errores de la tecnología, como por ejemplo la falta de datos. Además, se va a implementar como tratamiento el método de transporte de insulina basal, propuesto por los investigadores de la Universitat de Girona y la Universidad Politécnica de Valencia. Este método consiste en aplicar la idea de transporte de insulina, en el que la administración de insulina basal y prandial no se considera independiente, sino que se coordina con el fin de disminuir el pico máximo de glucosa en el período postprandial. Consiste en sustraer una cantidad determinada de insulina basal del periodo postprandial y administrarla con el bolo manual, para compensar con mayor rapidez la hiperglucemia postprandial.

Los recursos necesarios para la realización del proyecto son: un ordenador personal con Matlab™ y el simulador de diabetes Padova/Virginia Simulator™ sobre el que se ha trabajado anteriormente, haciendo cambios en el controlador y comparando los resultados con los anteriores. También se cuenta con el trabajo realizado anteriormente en este campo.

El Proyecto está organizado en xx capítulos:

- En el Capítulo 1: se realiza una introducción a la enfermedad de la diabetes, incluyendo definición y tratamientos. Además se detalla el modelado del sistema glucorregulatorio, simuladores existentes y se introduce el concepto Páncreas Endocrino Artificial, explicando su funcionamiento y los sistemas de control que utiliza, incluyendo el sistema de control basado en reglas, que se empleará para la realización del trabajo.
- Capítulo 2: se enuncian las claves del trabajo de investigación formuladas en forma de hipótesis y objetivos.
- Capítulo 3: se presentan los métodos de control propuestos, la problemática tecnológica y los experimentos que se van a realizar.
- Capítulo 4: se presentan los resultados obtenidos en los experimentos planteados en el capítulo anterior y se discuten los resultados.
- Capítulo 5: se realiza la comprobación de las hipótesis enunciadas en el Capítulo 2 y un análisis de los resultados de los experimentos.
- Capítulo 6: en este capítulo se presentan los trabajos futuros que se pueden realizar en este campo de estudio.

- Capítulo 7: referencias.

## 1.2. La diabetes mellitus

En el Papiro de Ebers (1550 AC), los egipcios describen un cuadro clínico que hoy llamaríamos diabetes, término utilizado por primera vez por los griegos en el siglo II (DC) y fue nombrada por Aretaeus de Cappadocia (81-138 DC) y que hace referencia a la continua pérdida de líquido en forma de grandes cantidades de orina (poliuria). En los siglos XVIII y XIX comenzó a añadirse el adjetivo mellitus que señala la dulzura, por su alto contenido en glucosa, de la orina de estos enfermos.

Aún no se había establecido ninguna relación entre la diabetes y la función del páncreas hasta que en 1869, el alemán Langerhans descubrió dos tipos de células en el páncreas: las glándulas acinosas que producen enzimas digestivas que llegan al duodeno por el canal pancreático y los islotes de células  $\alpha$  y  $\beta$  que más tarde el francés Laguesse, llamaría islotes de Langerhans, cuya función era totalmente desconocida. La consolidación de la relación entre diabetes y páncreas, que hay que considerar en sí misma como un descubrimiento, la establecieron en 1889 los alemanes Minkowski y von Mering, en la Universidad de Estrasburgo que junto con el francés Hedón vieron que el páncreas tenía dos funciones:

- **Exocrina:** las secreciones externas (jugo pancreático), vertidas en el duodeno, tomaban parte en la digestión.
- **Endocrina:** las secreciones internas (insulina, glucagón, etc.) vertidas directamente en la sangre, controlaban el metabolismo de los hidratos de carbono (carbohidratos).

Variedades de la diabetes:

- **Diabetes Tipo 1:** las células beta del páncreas que producen la insulina son destruidas por mecanismos autoinmunes, hecho que lleva a la pérdida total de producción de insulina; es más frecuente en niños, adolescentes y personas jóvenes, aunque puede manifestarse a cualquier edad.
- **Diabetes Tipo 2:** suele presentarse después de los 35-40 años, los síntomas en el momento del diagnóstico son escasos y leves. La capacidad de producir insulina no desaparece del todo, pero el cuerpo presenta una resistencia creciente a la insulina lo que repercute en niveles altos de glucosa.
- **Diabetes Gestacional:** es una alteración de la tolerancia a la glucosa, que se detecta y diagnostica durante un embarazo, en el que ocurren cambios hormonales importantes que favorecen el desarrollo de la diabetes, ya que las hormonas producidas en la placenta pueden tener efectos bloqueadores en la insulina.

La diabetes no tratada da lugar a la “falsa” cetosis, cetosis diabética, la grasa es metabolizada, aunque el paciente haya ingerido carbohidratos, dando como resultado una acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre. En una situación de cetosis diabética continuada a corto plazo lo siguiente que ocurre es la cetoacidosis causando náuseas y vómitos. Cuando la situación es a largo plazo, los productos tóxicos del metabolismo

incorrecto de los carbohidratos y de la grasa continúan en aumento, el paciente entra en un coma diabético.

Los síntomas clínicos de la diabetes son consecuencia de las repercusiones que origina la falta de insulina a nivel de las células de los distintos tejidos diana: hígado, músculo y tejido adiposo. El déficit de insulina y/o la pérdida de su eficacia de acción a nivel de estos tejidos, origina una serie de alteraciones metabólicas en cadena, cuyas principales consecuencias son: un incremento en la producción hepática de glucosa y una disminución en el consumo periférico de la misma en los tejidos muscular y adiposo. De esta manera, ni la glucosa procedente de los alimentos, ni la producida por el hígado puede ser metabolizada por las células y, en consecuencia, se establece una situación de hiperglucemia que origina las complicaciones y los síntomas cardinales de la enfermedad: poliuria (producción y excreción de gran cantidad de orina), polidipsia (incremento de sed), polifagia (exceso de apetito), astenia (cansancio) y pérdida de peso. Además, como ya se ha mencionado aparecen complicaciones a medio y a largo plazo y como consecuencia más grave a corto plazo estaría el coma diabético.

Sin embargo, las complicaciones de la diabetes también se dan cuando el paciente está siendo tratado con insulina. El exceso de insulina en el organismo (hiperinsulinemia, provocada por un mal control de la enfermedad) se traduce en una rápida disminución de la concentración de glucosa en sangre, situación llamada hipoglucemia, cuyos síntomas son variados y se empiezan a notar cuando la concentración de glucosa está por debajo de un nivel que no es el mismo para todas las personas. Entre ellos están la desorientación, temblores, taquicardia, visión borrosa, mareos, sudores, pánico, etc. El primer recurso del cuerpo es la utilización de las reservas de glucógeno hepático, pero esta situación puede desembocar en el coma diabético. Ante la falta de energía el cuerpo intenta aprovecharse de las grasas, con la consecuente liberación de cetonas. La hipoglucemia severa perjudica al cerebro, ya que es el órgano que consume la mayor parte de la energía procedente de la glucosa pudiendo llevar a la pérdida de consciencia y la muerte.

### 1.2.1. El ciclo metabólico glucosa-insulina

Los tres constituyentes más importantes en la alimentación de una persona son los carbohidratos, las grasas y las proteínas. Cuando se realiza una ingesta, de los nutrientes se obtiene la glucosa y esta depende de la insulina para poder ser aprovechada por las células. Los carbohidratos se descomponen en pequeños azúcares, entre ellos la fructosa, de la que se obtiene la glucosa (transformada en el hígado). Por lo tanto, la glucosa es el último eslabón de los carbohidratos ingeridos y tiene tres destinos principales: almacenarse en forma de glucógeno en hígado y músculos, convertirse en grasa o ser utilizada directamente. En este sentido, el hígado es el único órgano productor de glucosa ya que el glucógeno muscular se utiliza como fuente de energía en el mismo músculo.

Por otra parte, la regulación glucémica natural tiene por objetivo asegurar un perfecto equilibrio entre la producción de glucosa y su consumo, donde las principales hormonas implicadas en el control son la insulina, el glucagón, la hormona del crecimiento, los glucocorticoides, la adrenalina y la tiroxina. El principal órgano encargado de que se realice la regulación glucémica es el páncreas, es el responsable de la digestión de las grasas, las proteínas y los carbohidratos de cadena larga, mediante enzimas (función exocrina) y la regulación del nivel de glucosa sanguínea (función endocrina), mediante el glucagón (hormona hiperglucemiante) y la insulina (hormona hipoglucemiante), un esquema se muestra en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**



En sujetos sanos tiene lugar un incremento de la insulina plasmática y de la glucemia después de una ingesta, esto es lo que se conoce como estado postprandial. La concentración de insulina en la vena porta es muy superior a la de la circulación periférica. Estos cambios en las concentraciones de glucosa y de insulina a nivel portal producen en el hígado la supresión de la producción de glucosa y la estimulación en la síntesis de glucógeno. Tal es la capacidad metabólica del hígado que entre un 60% y un 70% de los carbohidratos ingeridos se almacena en los tejidos hepático y extrahepático, probablemente en forma de grasa y glucógeno, mientras que el 30% o 40% restante es oxidado (consumido), ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

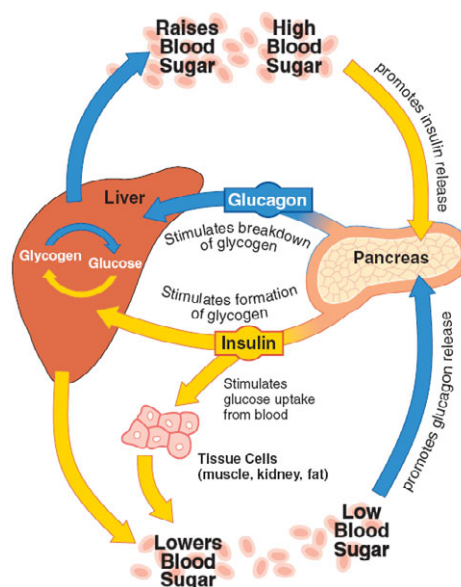


Figura 1: Proceso de control no patológico de la glucosa.

Incrementos en la concentración de glucosa independientes de los cambios de la concentración de insulina inhiben la liberación de glucosa a partir del glucógeno, activan la síntesis del mismo y suprimen la gluconeogénesis. Por tanto, en sujetos no diabéticos, el incremento de las concentraciones de glucosa convierte al hígado en un órgano de utilización de glucosa, ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

El control no patológico de la glucosa en sangre a través del glucagón y de la insulina se realiza de la siguiente forma:

- **En estado de ayuno:** un bajo nivel de glucosa provoca el aumento de la concentración de glucagón que fomenta la transformación de glucógeno en glucosa, con lo que se consigue un aumento de ésta.
- **Después de una ingesta:** un alto nivel de glucosa provoca el aumento de la concentración de insulina que fomenta el consumo de la glucosa en la periferia y la fabricación de glucógeno, con lo que se consigue una disminución de la glucosa.

Después de la ingesta de alimentos (postprandial) la insulina favorece la utilización de la glucosa (glucólisis) y/o el almacenamiento (síntesis de glucógeno, proteínas y triglicéridos) en función de los tres nutrientes productores de energía. En el período entre ingestas o de ayuno (preprandial, interprandial o basal) los bajos niveles de insulina permiten la movilización de esos nutrientes desde sus lugares de almacenamiento, modulando los procesos de, a pesar de su escasa concentración, glucogenólisis,

proteólisis, gluconeogénesis y lipólisis. De esta manera la insulina juega un papel esencial en el control de la utilización de los nutrientes tanto ante la ingesta de alimentos como en periodos de ayuno.

En el estado de postabsorción o estado de ayuno, la glucosa se produce casi exclusivamente por el hígado a una proporción media de 2 mg/kg·min. Alrededor del 75% de esta cantidad se libera del glucógeno almacenado (molécula sintetizado por el hígado a partir de la glucosa absorbida previamente por él) en un proceso denominado glucogenólisis, y el 25% restante es glucosa de nueva formación (gluconeogénesis). La tasa de liberación de glucosa hepática en este período depende de varios factores, siendo los más importantes las concentraciones de glucosa e insulina circulantes en plasma.

En personas con diabetes, en general la hiperglucemia se debe a una aceleración de la liberación de glucosa por el hígado más que a una disminución de su utilización y, aunque están ambos parámetros relacionados íntimamente con las concentraciones de glucosa plasmática, ulteriores incrementos en las concentraciones de glucosa provocados por ingestión o infusión de glucosa exógena no suprimen la producción de glucosa por el hígado, lo que nuevamente nos lleva al efecto modulador de la insulina, ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

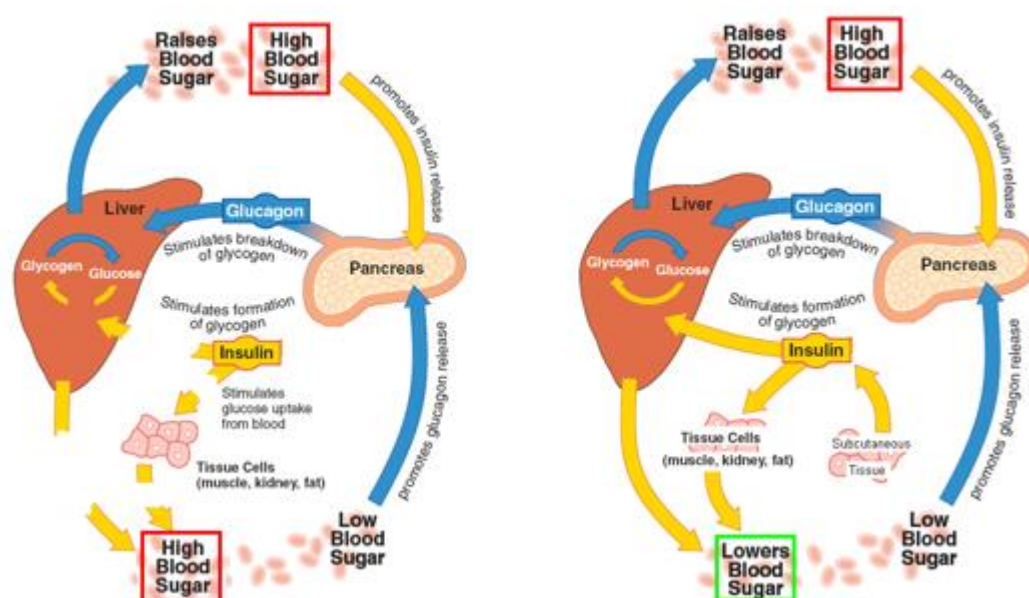


Figura 2: : Izquierda: aparición de hiperglucemia por la no producción de insulina. Derecha: restauración mediante terapia del control metabólico.

En las personas con diabetes disminuye la activación de la síntesis de glucógeno (en términos porcentuales, el hígado puede llegar a absorber entre un 25% y un 50% de la ingesta, pasando del 50% al 75% restante a la circulación periférica), mientras que la descomposición de éste en glucosa y la gluconeogénesis se mantienen. Dependiendo de la concentración de la glucosa plasmática resultante, se incrementa la utilización de la glucosa debido a la glucosuria, pero la proporción relativa de estos componentes de la utilización de glucosa depende de las concentraciones concurrentes de insulina.

Con un control patológico no tratado de la glucosa en sangre se realizaría únicamente a través del glucagón ya que no hay insulina disponible, por tanto después de una ingesta, un alto nivel de glucosa no provoca el aumento de la concentración de insulina, por lo que la glucosa no es utilizada ni en la periferia ni en la fabricación de glucógeno, por

lo que no se consigue su disminución, ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** izquierda. Por tanto es necesario el aporte externo de insulina para poder realizar un control glucémico, ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** derecha.

### 1.2.2. La insulina en la historia

No se conocía exactamente qué estaba mal, o qué faltaba, en la metabolización de la glucosa en los pacientes de diabetes hasta que un grupo de investigadores canadienses purificaron insulina en 1921 y demostraron que era una enfermedad provocada por la falta de insulina. Dos investigadores europeos, *Minkowski* y *von Mering*, se dieron cuenta en 1889 de que cuando le extirpaban el páncreas a un perro desarrollaba todos los síntomas de la diabetes y moría poco después, propusieron que el páncreas era fundamental para la metabolización de la glucosa.

Experimentos posteriores aislaron la búsqueda en los islotes de *Langerhans*, unos grupos de células especializadas en el páncreas. *Sharpey-Shafer*, de Edimburgo, sugirió en 1910 que sólo faltaba un producto químico en el páncreas de las personas con diabetes, propuso llamarlo “insulina”, y posteriormente los investigadores canadienses tomaron este nombre para su descubrimiento.

El verdadero descubridor de la insulina fue el rumano *Nicolae Paulescu* que inicialmente la denominó pancreina en 1916, desarrolló un extracto acuoso pancreático que inyectó en perros con diabetes y estabilizó sus niveles de glucosa. En 1921 publicó sus logros en cuatro artículos en la Sociedad de Biología Rumana y en 1992 patentó la fabricación de la pancreina pero no publicó resultados clínicos. De forma paralela *Frederick Banting* y *Charles Best* realizaron una serie de experimentos en el laboratorio de *J. J. R. Macleod* en la Universidad de Toronto, dieron un paso más al coger fluido de los islotes de Langerhans de perros sanos e inyectarlos en perros diabéticos, devolviéndolos a un estado normal mientras tuviera el extracto en su sistema. Con la ayuda de un colega bioquímico llamado *J. B. Collip*, fueron capaces de extraer insulina razonablemente pura de los páncreas de vacas.

En enero de 1922, un adolescente diabético en el hospital de Toronto llamado *Leonard Thompson* se convirtió en la primera persona en recibir una inyección de insulina, su estado de salud mejoró de forma drástica. *Banting* y *Macleod* recibieron el premio Nobel de Medicina por su trabajo al siguiente año, en 1923. La Universidad de Toronto dio inmediatamente licencia a las farmacéuticas para producir insulina sin pagar derechos. A principios de 1923, cerca de un año después de la primera inyección de prueba, la insulina estaba ampliamente disponible y había salvado incontables vidas.

La insulina fue una de las primeras proteínas en ser cristalizadas en su forma pura en 1926, se convirtió en la primera proteína en ser completamente secuenciada en 1955. Este trabajo supuso el premio Nobel para *Frederick Sanger* en 1959, por el descubrimiento de que todas las proteínas humanas tienen una secuencia única formada por aminoácidos. Durante 60 años desde que el grupo de *Banting* encontrara la insulina las personas con diabetes tuvieron que usar hormonas purificadas de animales, principalmente de cerdos y vacas. La insulina animal funciona bien en general, pero no concuerda exactamente con la hormona humana y algunas veces causa efectos secundarios. En 1963, la insulina fue la primera proteína en ser sintetizada químicamente en un laboratorio. En 1978 la insulina se convirtió en la primera proteína humana en ser fabricada mediante biotecnología. El producto comercial fue llamado *Humilin* y revolucionó el tratamiento de la diabetes cuando estuvo ampliamente disponible al principio de los 80.

En 1996, la estadounidense *Food and Drug Administration* aprobó el uso de una insulina humana modificada llamada *Humalog*, que fue creada especialmente para que actuara muy rápido después de la inyección.

Los tipos de insulina se dividen en grupos de acuerdo a la rapidez de su absorción, pico y duración de su acción. A continuación se describen los diferentes tipos de insulina que hasta el momento están en uso:

- **La insulina de acción rápida:** comienza a surtir efecto 15 minutos después de la inyección, pico máximo al cabo de una hora y tiene una duración de 2-4 horas. Se usa para imitar la secreción postprandial fisiológica y se aplican antes de las ingestas. Tipos: Insulina glulisina (Apidra), insulina lispro (Humalog) e insulina aspart (NovoLog)
- **La insulina regular o de acción breve:** su efecto empieza a los 30 minutos después de la inyección, pico de efecto 2-3 horas después de la inyección y es eficaz durante aproximadamente 3-6 horas. Tipos: Humulin R, Novolin R.
- **La insulina de acción intermedia:** llega al flujo sanguíneo aproximadamente 2-4 horas después de la inyección, tiene su máximo efecto entre 4-12 horas después de la inyección y es eficaz durante aproximadamente 12-18 horas. Tipos: NPH (Humulin N, Novolin N)
- **La insulina de acción prolongada:** llega a la sangre varias horas después de la inyección y tiende a mantener bajo el nivel de glucosa durante un periodo de 24 horas. Tipos: Insulina detemir (Levemir) e insulina glargina (Lantus).

La dosis de insulina se mide en *Unidades* de Insulina (U ó IU) que es una medida de peso, así 24 unidades equivalen a 1 mg de peso. Se suele presentar de forma comercial con diferentes concentraciones, la más habitual en Europa es la insulina U-40 que presenta 40U en 1cc de disolución, pero existen otras concentraciones disponibles como la U-100 (100U en 1cc), más habitual en los EEUU.

### 1.2.3. Las terapias con insulina en diabetes Tipo 1

El objetivo de todas las formas de tratamiento de la diabetes Tipo 1 es mantener el nivel de glucosa en sangre dentro de los límites normales y de esta forma reducir las complicaciones, para conseguirlo se intenta reproducir fielmente los perfiles administrados por un páncreas no patológico.

Una terapia con insulina es el control de la glucemia, entendido como la restauración cualitativa y cuantitativa de los niveles normales de glucosa. En la diabetes Tipo 1, la falta de secreción de insulina por parte de las células  $\beta$  del páncreas es absoluta, por tanto la administración exógena de insulina es inevitable e imprescindible para conseguir un estado normoglucémico artificial que no es una tarea sencilla, debido a que el sistema glucorregulatorio está afectado por un amplio número de factores como son la dieta, el ejercicio físico y la educación del paciente sobre su propia enfermedad, pero no son los únicos. Estos factores dificultan la elección de las acciones terapéuticas más adecuadas ya que modifican el efecto de la insulina y el metabolismo de la glucosa en un mismo paciente sometido a un mismo tratamiento.

En régimen ambulatorio la insulina se administra mediante inyecciones o infusiones subcutáneas que se administran en la capa de tejido graso que existe inmediatamente por debajo de la piel. Por ello, la acción de la insulina sufre un retardo añadido debido al tiempo de absorción, es decir, el tiempo que tarda la insulina en llegar a la sangre. Cuando la insulina se administra por vía intravenosa no existe retardo de absorción apreciable, pero no es viable en situaciones ambulatorias.

Las administraciones de insulina pueden ser clasificadas en basales o prandiales en función del momento de la administración:

- **El nivel basal:** es la insulina que se administra entre las comidas y en el periodo nocturno. La cantidad de insulina basal significa entre un 40% o 50% de la necesidad diaria de insulina o requerimientos de insulina diarios (DIR- *Daily Insulin Requirements*).
- **El nivel prandial:** es la insulina administrada antes de una ingesta. La cantidad de insulina prandial supone entre un 10% o 20% del DIR por cada ingesta.

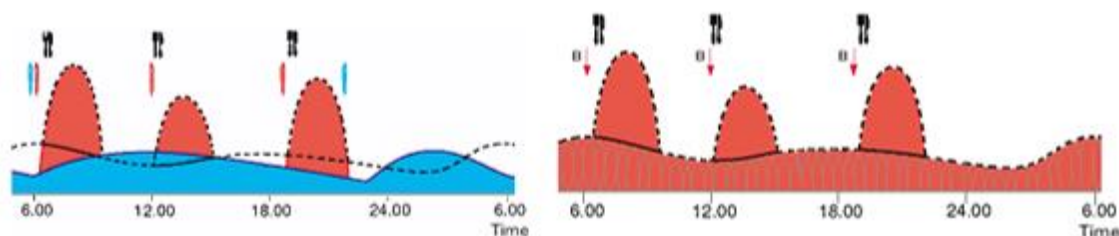


Figura 3: Izquierda: terapia intensiva mediante inyecciones. Derecha: terapia por infusión continua con bomba de insulina. Azul insulina de acción lenta. Roja: insulina de acción rápida.

La primera forma de tratamiento fue la terapia convencional, hoy ya en desuso en diabetes Tipo 1, en el que se establecía un plan de inyecciones de una mezcla de insulinas de acción lenta y ultralenta. En 1993 se publicaron los resultados del estudio desarrollado por el DCCT (*Diabetes Control and Complication Trial Research Group*), en él se comparan los efectos de una nueva forma de tratamiento, la terapia intensiva, y de la terapia convencional sobre la aparición y progresión de los efectos adversos provocados por la diabetes a largo plazo.

En la actualidad existen varias formas de administrar la insulina en diabetes Tipo 1 (ver **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**):

- **Terapia Intensiva (*Intensive Therapy*):** su origen es la terapia convencional, pero juega con la cinética de absorción de distintos tipos de insulina administradas de forma independiente. El bolo prandial se administra ante una ingesta y la insulina es de rápida o intermedia cinética-dinámica y el nivel basal se consigue con dos o tres pinchazos diarios de insulina de acción lenta. En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se muestra un ejemplo de la concentración de insulina obtenida, la línea discontinua muestra los niveles de una persona sana, el nivel basal está representado en color azul y el nivel prandial en color rojo. Las inyecciones se realizaban con jeringuillas, pero hoy en día existen bolígrafos de insulina (también conocidos como plumas), que hacen más cómodo y



menos doloroso el pinchazo, al tener una aguja más pequeña, una pluma se muestra en la Figura 4.



Figura 4: Pluma de insulina.

- **Infusión Subcutánea Continua de Insulina (CSII- *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*):** desaparece el concepto de inyección y aparece el de infusión periódica cada 5-15 minutos mediante un catéter. La insulina exclusivamente de acción rápida, es ahora administrada por una bomba o infusor que administra el nivel basal y prandial mediante microinfusiones y los bolos de insulina asociados a las comidas según la demanda del paciente.

Las dos terapias anteriormente citadas, tienen una gran dificultad en su primera aplicación al paciente, puesto que se ha de ajustar el ratio basal y los bolos prandiales a las necesidades del paciente, siendo una distribución inicial aceptada entre 50-60% de insulina basal y 40-50% de prandial respecto de los requerimientos diarios de insulina (DIR).

Además de las dos terapias planteadas anteriormente, existe un estudio sobre la **coordinación de la infusión basal-bolo** para un control más estricto de la glucosa postprandial en la terapia con bomba de insulina (Bondia, y otros, 2009). Es una terapia experimental pensada para ser aplicada en terapias CSII. Consiste en la coordinación de la infusión de la insulina basal y del bolo prandial, es decir, no considerar estas dos administraciones de insulinas como independientes y adelantar parte de la insulina basal del periodo postprandial al bolo prandial de modo que se pueda garantizar una respuesta postprandial que cumpla con las directrices de la Federación Internacional de la Diabetes. Estas directrices son las siguientes: que no haya hipoglucemia y que durante las dos horas siguientes la glucosa se encuentre por debajo de 140mg/dl. Para este experimento, se considera hipoglucemia un valor de glucosa por debajo de los 70mg/dl. En definitiva, lo que se quiere conseguir con esta terapia es disminuir el pico máximo de glucosa en período postprandial sin que esto tenga como consecuencia una hipoglucemia posterior.

#### 1.2.4. Los sistemas electromecánicos de infusión

Las bombas de insulina son una de las mejores aproximaciones al intento de sustituir la actuación de las células beta que se encuentran en un páncreas no patológico, pero tienen el inconveniente de verter la insulina en tejido subcutáneo y no en la vena porta, lo que traerá consecuencias adversas. Son dispositivos portátiles, que contienen un cartucho de insulina dentro de un sistema de infusión, programados previamente para

infundir la insulina de forma continua. La bomba está conectada al paciente mediante un catéter, que es un fino tubo de plástico que se inserta en el tejido subcutáneo (generalmente en el abdomen). Este catéter termina en una cánula de plástico por debajo de la piel, que será dónde se deposite la insulina administrada por el dispositivo. Un esquema se puede observar en la Figura 5.

La bomba suministrará la insulina de forma continuada las 24 horas del día, lo que se denomina infusión basal, con la que se cubren las necesidades de insulina entre las comidas y durante el sueño para mantener constante el nivel de glucosa. La infusión basal pueden variar a lo largo del día y algunos modelos de bombas permiten registrar distintos programas en función de distintas situaciones en las que se puedan encontrar los pacientes, como podría ser: días laborales, días festivos, días premenstruales, etc. Para cubrir la ingestión de alimentos el paciente puede programar el dispositivo para que introduzca un bolo, que es la cantidad de insulina necesaria para metabolizar los carbohidratos ingeridos. La cantidad de insulina que administrará el bolo la indicará el paciente en función de los alimentos que vaya a consumir.



Figura 5: Esquema de una bomba de insulina.

La bomba de insulina aporta importantes ventajas frente a la terapia convencional con insulina. Algunas de estas ventajas son:

- Mejor control glucémico, ya que se puede programar la dosis basal en función del momento del día.
- Menos hipoglucemias.
- Un estilo de vida más flexible, ya que no requiere la toma de alimentos en momentos prefijados, permite la actividad física sin necesidad de programarla con excesiva antelación y no obliga al paciente a despertarse a una hora concreta para ponerse insulina.

También se deben tener en cuenta los inconvenientes y los desafíos que supone la terapia con bomba de insulina:

- Requiere una buena formación diabetológica de las personas que quieran recibir este tratamiento.
- Los pacientes deben controlar su glucemia de forma frecuente.
- Si se produce cualquier interrupción, se debe actuar de forma adecuada y rápida ya que de otro modo puede aumentar la glucosa en sangre, llegando a producir cetosis.

- Conexión con la cánula durante todo el día.
- Dependencia técnica.

## 1.2.5. La monitorización de la glucosa

### 1.2.5.1. Glucómetro

A diferencia de otro tipo de pruebas, el control glucémico se puede realizar desde casa. La forma más común de realizar las medidas es utilizando un sensor de medida intermitente, como un glucómetro (Figura 6): el paciente se efectúa una punción capilar con una pequeña aguja llamada lanceta. Sitúan la muestra de sangre sobre la tira reactiva y el glucómetro le indicará el nivel de glucosa en sangre.



Figura 6: Glucómetro y gota de sangre capilar situada en la tira reactiva.

El primer glucómetro fue patentado durante la década de los 70 y resultados cuantitativos basados en métodos fotométricos simples. Detectaban los cambios de color producidos por indicadores presentes en la tira reactiva.

Actualmente, las tiras reactivas llevan unos electrodos que proporcionan una corriente de electrones proporcional a la cantidad de glucosa oxidada presente en la muestra de sangre, lo que permite obtener resultados con una alta precisión. Este método es llamado enzimático.

Para muchos diabéticos, el empleo del glucómetro para el control glucémico es la tarea más desalentadora de su enfermedad y, por ello, eligen una terapia que requiere una monitorización continua de la glucosa, mediante sensores continuos.

### 1.2.5.2. Monitorización continua de la glucosa

Estos sensores miden la glucosa en el tejido intersticial y se pueden clasificar en diferentes tipos según su funcionamiento:

- **Enzimáticos-electroquímicos:** es el tipo de sensor que más se ha investigado. Está situado en una aguja o punta fina y flexible implantada en el tejido subcutáneo. El método de medida es un proceso enzimático que hace reaccionar a la glucosa en un



ambiente oxigenado con la enzima glucosa oxidasa. Esta técnica se utiliza como complemento a otras, o directamente, en un sensor en el líquido intersticial, como se hace, por ejemplo:

- *El sensor CGMS System Gold® de Minimed Medtronic* está diseñado para el uso profesional. Está compuesto por un sensor que se inserta bajo la piel, generalmente en el abdomen, y un monitor que almacena temporalmente los datos del sensor. Las lecturas de glucosa se realizan en intervalos de 5 minutos y se almacenan en la memoria del sistema. Se deben realizar entre tres y cuatro calibraciones diarias.
- *El Guardian System® de Minimed Medtronic*: Suministra lecturas continuas de glucosa, alertando de las subidas y bajadas inminentes y permite hacer correcciones a tiempo real para controlar mejor la glucosa. Proporciona gráficos de tendencias y lecturas de glucosa que ayudarán al paciente a entender el impacto de la comida, del ejercicio y de la medicación sobre el nivel de la glucosa, para que aprenda a tener un mejor control de la diabetes. Además tiene tres niveles de advertencias con tres tipos distintos de alertas para recibir advertencias adicionales sobre la aparición de hipo e hiperglucemias. El monitor es pequeño y el sensor de glucosa es discreto y fácil de insertar. Se conecta directamente al pequeño transmisor MiniLink REAL-Time que envía de forma inalámbrica los datos de la glucosa al monitor.
- *El Abbot® FreeStyle Navigator*: El sistema lee los niveles de glucosa a través de un sensor que se puede llevar en la parte posterior del brazo durante un período de hasta 14 días. Tiene una ventaja respecto a muchos de los otros medidores y es que no necesita calibración con pinchazo en el dedo. Consta de un sensor que mide la glucosa intersticial a través de un pequeño filamento que se inserta bajo la piel y se fija con un pequeño parche adhesivo. En menos de un segundo el lector puede obtener del sensor el resultado de la glucosa. Cada escaneo muestra la glucosa a tiempo real, un historial de tendencia y una flecha que indica hacia dónde va la glucosa. El lector almacena datos de hasta 90 días, ofreciendo una instantánea completa de los niveles de glucosa a lo largo del tiempo. Además también tiene un sistema de alarmas que puede anticipar las situaciones de riesgo.
- *El Dexcom G5®* es un dispositivo que realiza medidas de la glucosa cada 5 minutos y tiene un sistema de alarmas que permite mantener la glucosa dentro de unos parámetros. Utiliza el teléfono móvil como interfaz gráfica y como sistema de procesamiento y comunicación, siendo capaz de transmitir los datos a través de un enlace Bluetooth. Instalando una aplicación en el teléfono, el Dexcom G5 permite ver los datos medidos en forma de gráficos, estadísticas y ver la evolución a lo largo del día. Además permite compartir datos con otro teléfono a distancia a través de Internet.
- **Microdiálisis:** es una técnica mínimamente invasiva que mide la concentración de glucosa en el líquido intersticial. En este caso una fibra hueca introducida en el tejido subcutáneo permite obtener la muestra fuera del cuerpo para su medida por un biosensor en condiciones más controlada. Un ejemplo de esta técnica el siguiente:
  - *El GlucoDayS de Mernarini*: es específicamente para uso clínico. Se usa durante un período de 48 horas. Primeramente se calibra el dispositivo y el médico introduce el sistema de microdiálisis en el paciente. Una vez introducido, éste mide los valores de glucosa en tiempo real para el posterior

análisis por un equipo médico. El objetivo del dispositivo es trazar la actividad de la glucosa diaria del paciente, especialmente durante las horas de sueño. Con esta información el equipo médico y el paciente pueden modificar el régimen de insulina con el fin de lograr mejores patrones de control.

- **Sensores ópticos no invasivos:** se basan en la detección del brillo de una luz que ha pasado a través de la sangre, pero tienen muchas perturbaciones por otros compuestos de la sangre y son de difícil calibración. Un ejemplo sería el siguiente:
  - *El Monitor™ C8 Medisensor.* Tiene una pequeña ventana de vidrio en la parte posterior del sensor, que se coloca en contacto con la piel mediante un poco de gel ultrasónico para facilitar el acoplamiento óptico. El aparato de medida que está en contacto con la piel lee la glucosa en la sangre cada tres minutos y envía los valores obtenidos vía Bluetooth a un teléfono Smart. El sistema no tiene ninguna función predictiva pero si tiene alarmas implementadas en la aplicación del teléfono. La batería tiene una duración de 20 horas si realiza las medidas cada 10 minutos y 9 horas si lo hace cada 3 minutos.
- **Iontoforesis:** es un proceso en el que se utiliza una corriente eléctrica para transportar moléculas de la glucosa presentes en el líquido intersticial a través de la piel hacia un material reactivo desechable, dónde ocurre una reacción similar a los medidores de glucemia tradicionales. Debido al lento tránsito de las moléculas a través de la piel y al retraso existente entre los niveles de glucosa en el líquido intersticial y en la sangre, el dispositivo entrega mediciones con alrededor de 15-20 minutos de retraso con respecto al método tradicional. Un ejemplo de esta técnica sería el siguiente:
  - *El GlucoWatch de Cygnus Corporation:* está compuesto por un monitor que se lleva en la muñeca como si fuera un reloj, que muestra en su pantalla los eventos y un sensor que es como un parche. Para utilizarlo, lo primero que debe hacerse es introducir una medida de la glucosa en sangre. Realiza lecturas cada 20 minutos durante un período de doce horas y se debe calibrar diariamente con un medidor de glucosa convencional. El reloj se puede conectar a un PC a través de un puerto USB que permite descargar los datos de la jornada.

### 1.2.6. La hipoglucemia en diabetes Tipo 1

La hipoglucemia aparece cuando los niveles de glucosa en la sangre pasan por debajo de un nivel mínimo, en general los síntomas más importantes causados por la falta de glucosa son sudoración, debilidad, mareo, temblores y alteraciones en el comportamiento. Las personas con diabetes pueden tener más facilidad para alcanzar un estado de hipoglucemia si no tienen en cuenta diversos factores:

- El exceso de administración de insulina. Debido a que no se suele emplear una hormona contrareguladora (el glucagón) que sea capaz de revertir los efectos de una dosis demasiado alta de insulina, si un paciente se administra más de la necesaria, sus niveles de glucosa en sangre bajarán en exceso.
- La escasez en el consumo de carbohidratos. Esto se produce debido a ingestas demasiado bajas en carbohidratos, tardías o directamente omitidas.
- El exceso de ejercicio físico que no se haya tenido en cuenta en el tratamiento, es decir, que no se haya tratado con una disminución de

insulina, debido a que el ejercicio físico consumirá parte de la glucosa del cuerpo sin necesidad de almacenarla.

- El consumo de alcohol.

Se debe tratar de prevenir la hipoglucemia. Para ello, las personas con diabetes deben considerar lo siguiente:

- Los medicamentos que toman para la diabetes. Deben saber las dosis que deben suministrarse y los horarios recomendados. Si es necesario, se puede enseñar al paciente a ajustar los medicamentos para que coincidan con los cambios en su horario o rutina.
- Elaboración de un plan de comida. Se puede elaborar un plan de comida que se ajuste a las preferencias y al estilo de vida personal. Es importante hacer un seguimiento adecuado, los pacientes deben ingerir comidas regulares, tener suficiente alimento y cada comida y tratar de no omitir ninguna ingesta.
- La actividad diaria. Se aconseja controlar la glucosa antes de hacer cualquier actividad física y tomar distintas decisiones como comer algo si en nivel de glucosa está por debajo de los 100mg/dl o ajustar la medicación antes de empezar la actividad.
- El consumo de bebidas alcohólicas. Se deben consumir siempre con una ingesta, ya que con el estómago vacío pueden causar hipoglucemia incluso 1 ó 2 días más tarde.

Si la hipoglucemia es leve, puede tratarse de manera rápida, ingiriendo una pequeña porción de alimentos ricos en glucosa. Si no se trata, puede empeorar y causar los síntomas mencionados anteriormente. En caso de que sea un caso grave, la hipoglucemia puede causar convulsiones, coma e incluso la muerte.

### 1.3. El páncreas endocrino artificial

El objetivo de todas las formas de tratamiento utilizando tantas dosis de insulina exógena como sean necesarias, es decir, conseguir un perfil de insulina en sangre lo más parecido posible al de un páncreas no patológico, y de esta forma reducir las complicaciones debidas a los episodios de riesgo por hiperglucemia y por hipoglucemia.

Las principales dificultades para la construcción de sistemas en lazo cerrado son la no linealidad del sistema glucorregulatorio y la complejidad inherente en el diseño de sistemas que actúen de forma subcutánea, debido a:

- **Desde el punto de vista metodológico:** al utilizar la ruta SC-SC se introducen grandes retardos tanto en la acción de la insulina administrada como en la medida de glucosa subcutánea que aumentan las oscilaciones y alargan los periodos transitorios de un sistema de control. Las primeras rutas de administración fueron intravenosas, pero para el uso ambulatorio es necesaria la vía subcutánea para evitar complicaciones derivadas de las infecciones. Las diferencias de respuesta inter e intra-paciente, perturbaciones como ingestas y ejercicio físico, ruido en la medida, etc. obligan a usar métodos que ajusten el sistema de control a cualquier circunstancia adversa. La ausencia de una variable contrarreguladora de la insulina administrable de forma exógena obliga a los algoritmos de control a mantenerse en zonas de seguridad más cercanas a la hiperglucemia. El control metabólico en lazo cerrado es pues un control unilateral que solo

controla las subidas glucémicas, puesto que para controlar las hipoglucemias debería de administrarse de forma controlada la hormona glucagón, pero aún no está demostrada su efectividad. Los primeros métodos usaban la dextrosa vía intravenosa como una variable contrarreguladora del efecto de la insulina.

- **Desde el punto de vista tecnológico:** es la no disponibilidad de dispositivos de medida de glucosa subcutánea suficientemente preciso y de larga duración, que no precisen calibración, que usen la vía subcutánea para la medida y puedan por tanto ser utilizados en escenarios ambulatorios. En la actualidad no existe un sistema electromecánico que emule el comportamiento del páncreas que libere insulina con el estímulo de la concentración de glucosa.

Según Klonoff un páncreas endocrino artificial es un dispositivo construido con materiales sintéticos y que sustituye la función endocrina del páncreas. Dentro del dispositivo se ejecutaría cada cierto tiempo un algoritmo de control que determina la cantidad de insulina necesaria utilizando la medida de la glucosa subcutánea como fuente de información principal. La definición anterior es idealista y aún se deben superar ciertos problemas técnicos como los que se señalan a continuación:

- **Sensores CGM:** corta vida útil, necesitan calibración frecuente, tienen poca precisión, presentan un retardo respecto a la glucosa intravenosa y complicaciones como inflamación, fibrosis o incluso rechazo.
- **Administración de dosis de insulina:** el resultado es muy dependiente de la zona de infusión, la administración no es fisiológica puesto que se realiza vía subcutánea lo que implica retardos de absorción, existe degradación de la insulina en los depósitos de las bombas.
- **Algoritmos de control:** hasta hoy, utilizan solo la insulina como variable de control de descenso glucémico, por lo que por ejemplo, después de una comida y ante la posibilidad de que se administren dosis no adecuadas por exceso, no se puede reaccionar ante una hipoglucemia, lo que compromete la integridad de la persona con diabetes. Son muy influyentes por el ruido, lo que puede dar lugar a respuestas a falsas ingestas (especificidad) y deben ser muy sensibles a la subida de la glucosa por una ingesta (sensibilidad).
- **Integración:** en la actualidad la tecnología es cara y no existe un único dispositivo que conforme el páncreas endocrino artificial. Se precisa tener en un mismo dispositivo el monitor del sensor, la bomba de insulina y un sistema digital para la ejecución del algoritmo de control y debe de permitir la intervención del paciente en casos de emergencia.



Figura 7: La topología muestra un control de la diabetes en lazo cerrado en el que el paciente no intervendría en la administración de insulina, por lo tanto se lograría que la persona se relajara en cuanto a los cálculos de las dosis de insulina que el paciente

Un páncreas endocrino artificial debería de estar compuesto por dos módulos básicos, uno para el control de insulina que funcionaría exclusivamente con glucosa y otro para la prevención de hipoglucemias que estaría formado por un sistema de seguridad que tendría en cuenta la glucosa y la insulina presente en el organismo IOB. Debería conseguir con la ruta SC-SC evitar la hiperglucemia postprandial sin fluctuaciones de consideración y evitar el riesgo de hipoglucemia, mantenimiento la glucosa del paciente en torno a la glucosa que se ha fijado como referencia. Por tanto en el planteamiento de los métodos de control metabólico hay que cuidar más el aspecto de qué hace el algoritmo que cómo lo hace.

Para la realización exitosa del sistema de regulación automática de la glucosa o lazo cerrado es necesario disponer de un sensor un sensor de glucosa, una bomba de infusión de insulina y un algoritmo de control automático y la ventaja fundamental sobre la solución médica del trasplante es que evita los tratamientos inmunodepresivos de por vida.

El objetivo principal del páncreas endocrino artificial es hacer que el paciente se independice, en la mayor medida posible, de su enfermedad, o atenderla ya no en la toma de decisiones sobre las dosis de insulina, sino sólo en el mantenimiento del sistema electromecánico de infusión, es decir, que el paciente juegue un papel menos crítico en el control de su enfermedad. Se debe tener en cuenta que en el momento en que una persona diabética es diagnosticada sufre un trastorno de su autonomía. Debe administrarse inyecciones cada día, tiene importantes restricciones dietéticas, tendrá imposiciones de horarios, debe controlar el nivel de glucosa con regularidad... Es por ello que cualquier forma que se encuentre para la cual el paciente sea un poco menos dependiente de su enfermedad será un gran avance y le aportará mayor autonomía y seguridad.

La Figura 8 muestra las topologías de las diferentes estrategias de control que definirán los diferentes modos de operación de los algoritmos de control metabólico, la línea azul muestra las dosis relativas a las ingestas y la línea roja el perfil basal en OL y SCL ya que en estos casos todavía se distinguen los niveles por la intervención del paciente, sin embargo en FCL la línea roja muestra las dosis infundidas y se pierde el concepto de niveles basal y prandial puesto que no hay ningún rasgo diferenciador:

- **Lazo abierto:** (*open loop*) sólo se puede realizar el control metabólico en ausencia de perturbaciones y asumiendo que el control es válido, es el uso

tradicional con MDI y CSII; rara vez usa medida continua y las infusiones están previamente programadas; sin realimentación, el lazo finalmente se cierra con la actuación del paciente o del especialista; los modelos pueden utilizarse para obtener una respuesta simulada de la terapia aplicada.

- **Lazo cerrado:** (*feedback ó FCL-full closed loop*) utiliza un sensor CGM complementado con glucómetro; no requiere la intervención del paciente en el cálculo de las dosis de insulina ya que la variable controlada (glucosa) se transmite de forma directa o indirecta hacia la entrada, generando una señal de control (dosis). El control se aplica en tres fases: medida de glucosa, cálculo de la dosis e infusión, interaccionando en vía subcutánea. Uno de los grandes problemas del control realimentado son los retardos, que imprimen grandes oscilaciones e incluso inestabilidad. La solución ante este tipo de efectos es el control predictivo, la predicción de variables y episodios hiper o hipoglucémicos o el lazo semicerrado.
- **Lazo semicerrado:** (*feedback + feedforward ó SCL-semiclosed loop*): el lazo cerrado con realimentación de la glucosa se dota con una prealimentación{ XE “prealimentación”} para que las dosis de insulina no sólo sean calculadas por la variable controlada sino también por otros factores que generalmente dependen de la señal de referencia o de las perturbaciones. Se permite la intervención del paciente avisando al sistema que va a producirse una perturbación (ingesta o ejercicio). Para poder actuar con éxito en un sistema con retardo es necesaria la predicción de las perturbaciones (Fisher 1991). Por tanto es un algoritmo con “predicción manual” o en funcionamiento semiautomático.

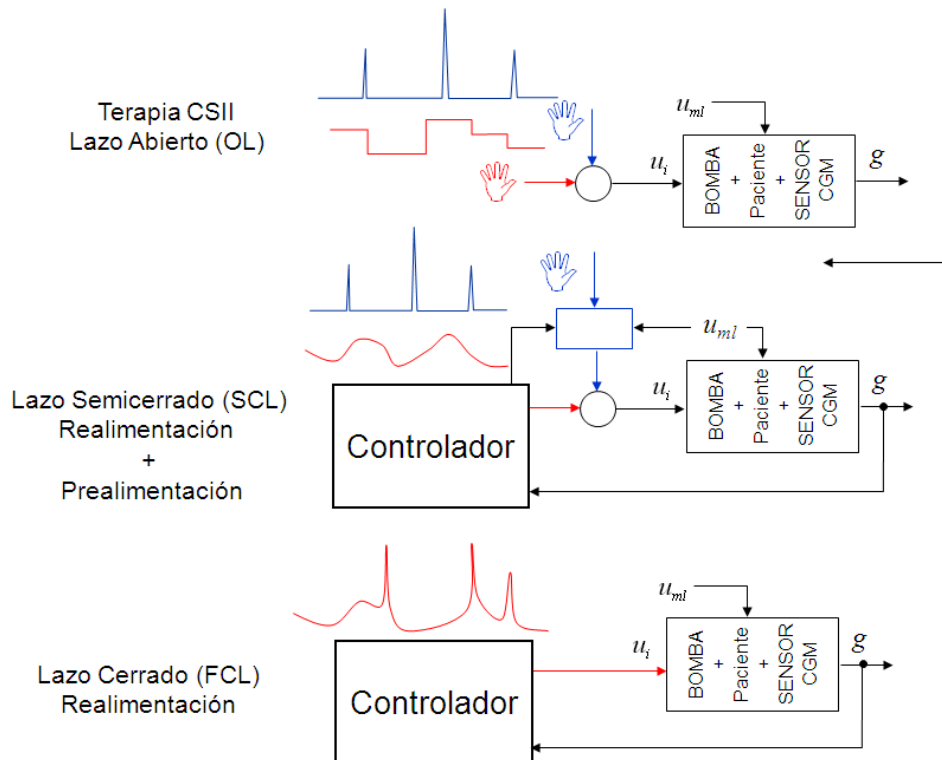


Figura 8: Modos de operación de una terapia con insulina. Arriba: lazo abierto (OL). Centro: lazo semicerrado (SCL). Abajo: lazo cerrado (FCL).



### 1.3.1. La regulación reactiva PID

El PID es un regulador ampliamente utilizado en la industria por simplicidad, flexibilidad y fácil sintonizado, que no siempre necesita la explicitación de un modelo ya que generalmente se utilizan reglas empíricas.

El primer sistema mecánico de la historia que se puede catalogar como páncreas artificial lo fabricó Clemens en 1977, se llamaba Biostator era un equipo experimental y de grandes dimensiones, de uso clínico limitado a la terapia intensiva, durante pocos días, orientada a la caracterización metabólica del paciente y al tratamiento de emergencias metabólicas durante intervenciones quirúrgicas. La sangre se extraía continuamente de una de las venas del paciente para registrar medidas de glucosa en intervalos de pocos minutos. Estas medidas se procesaban en un ordenador que enviaba órdenes a un dispositivo que introducía insulina por otra vena, lo que obligaba a mantener al paciente en observación clínica continuada. Estaba compuesto por tres elementos: un analizador intravenoso de glucosa, un ordenador/controlador para el cálculo y control de la infusión de insulina o dextrosa, y un sistema de infusión intravenosa multicanal.

Los algoritmos de control del Biostator permitían la selección de un rango de opciones basadas en modos de control proporcional y derivativo. El modo de control estático era una función no lineal del nivel de glucosa en sangre medido, mientras que la función derivativa era directamente proporcional al ratio de cambio. Posteriormente se utilizan modelos de predicción para minimizar un error que dependía de las ganancias del controlador lo que hace pensar en la primera aplicación adaptativa de un algoritmo de control metabólico en lazo cerrado que se probó con un equipo portátil tipo mochila intravenosa-intravenosa.

### 1.3.2. Control basado en reglas

Los sistemas basados en reglas son uno de los paradigmas más populares para modelar el comportamiento y el control de sistemas complejos gobernados por reglas y dónde es necesaria una representación del conocimiento basada en relaciones. Es decir, un sistema basado en reglas está compuesto por una base de conocimiento, que contiene las variables y el conjunto de reglas que definen el problema, y un mecanismo de control de interferencia que define acciones o conclusiones aplicando la lógica a estas reglas. Un esquema de este tipo de sistemas se puede observar en la Figura 9.



Figura 9: Esquema de un sistema de control basado en reglas.

Se define regla como una proposición lógica que relaciona dos o más objetos e incluye dos partes, una premisa y una conclusión. Cada una de estas partes consiste en una expresión con una o más afirmaciones conectada por operadores lógicos (y, o, o no). Una regla se escribe generalmente como: “Si *premisa* entonces *conclusión*”. Se puede extender este formato básico si, por ejemplo, en caso de no cumplirse la *premisa* hay otra *conclusión*.

El motor de inferencia utiliza los datos (hechos) y el conocimiento (conjunto de reglas almacenadas en la base de conocimiento) para extraer nuevas conclusiones. De este modo, los datos iniciales se incrementan incorporando las nuevas conclusiones. Para obtener estas conclusiones, se utilizan distintos tipos de reglas y estrategias de inferencia.

Los tipos de reglas de inferencia más empleadas son:

- El **Modus Ponens**: Se emplea para obtener conclusiones simples. Se examina la *premisa* de la regla y, si es cierta, la *conclusión* pasa a formar parte del conocimiento. Se puede ver un ejemplo de esta regla en la Figura 10(a).
- El **Modus Tollens**: Como en el caso anterior, también se emplea para obtener conclusiones simples. En este caso, se examina la conclusión y si es falsa, se concluye que la premisa también lo es. El ejemplo de este caso se ilustra en la Figura 10(b).

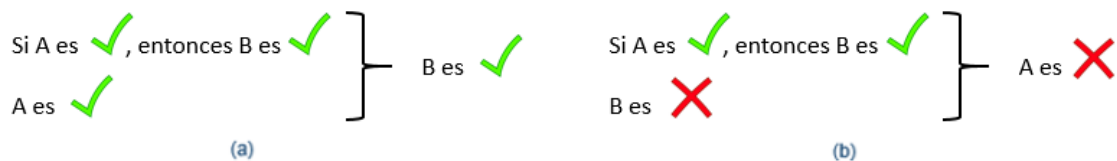


Figura 10: Reglas de Inferencia (a) Modus Ponens (b) Modus Tollens.

En relación a las estrategias de inferencia utilizadas por el motor para obtener conclusiones simples y compuestas, las estrategias más empleadas son:

- **Encadenamiento de reglas**: esta estrategia se puede utilizar cuando las premisas de unas reglas coinciden con las conclusiones de otras. Cuando se encadenan las reglas, los hechos pueden utilizarse para dar lugar a hechos nuevos. Este paso se repite hasta que no se pueden obtener más conclusiones. La duración de este proceso hasta que no se obtengan más conclusiones depende de los hechos conocidos y de las reglas que se activan. Una de las formas de implementar este algoritmo es la siguiente: se empieza con las reglas cuyas premisas tienen valores conocidos. Estas reglas deben concluir y sus conclusiones dan lugar a nuevos hechos. Estos hechos se añaden a los ya conocidos y se sigue con el proceso hasta que no pueden obtenerse nuevos.
- **Encadenamiento de reglas orientado a un objetivo**: este algoritmo requiere un usuario para que seleccione una variable o nodo objetivo. Una vez seleccionado, el algoritmo navega a través de las reglas buscando una conclusión para ese nodo objetivo. Si no se obtiene ninguna con la información que existe, entonces el algoritmo pregunta al usuario para obtener nueva información sobre los elementos relevantes para obtener información sobre el objetivo.



El uso de este tipo de sistemas tiene diversas ventajas e inconvenientes. Las ventajas más significativas son que son fáciles de programar, pueden durar y crecer en el tiempo y pueden ser consultados y duplicados. Como desventajas cabe destacar que para este tipo de sistemas, el aprendizaje es más lento y no es capaz de manejar conocimiento estructurado. Además no hay nada obvio para estos sistemas, no tienen sentido común y todo hay que especificarlo.

### 1.3.3. Sistemas de seguridad

Debido a que los sistemas en lazo cerrado en diabetes sólo utilizan la hormona insulina para realizar el control metabólico, es necesario dotar a los métodos de control de un sistema de seguridad para proteger la integridad del paciente ante inconsistencias prácticas como son: dosis elevadas, dosis negativas, protección ante hipoglucemias y obstrucciones en el catéter de insulina o falta de medida.

Hay que realizar un buen diseño de las limitaciones sobre las dosis calculadas, también conocidas como restricciones. Pero por el hecho de ser un control unilateral los algoritmos de control deben de ser muy poco “agresivos” evitando al máximo sobreoscilaciones, por tanto las ganancias deben de ser menores que las elegidas para un comportamiento óptimo, con el fin de mantener las dosis de insulina dentro de unos rangos de seguridad. Además la glucosa que se elija como referencia deber de ser elevada inevitablemente para evitar los episodios de riesgo por hipoglucemias.

El problema principal es realizar una protección ante hipoglucemias, incluso en terapias CSII se presenta un gran riesgo de padecerlas en periodos nocturnos, por lo que se ha diseñado un algoritmo de alarmas basado en un algoritmo de predicción de hipoglucemias que se utiliza para la disminución del ratio de infusión basal y para suspender la infusión de la bomba. Cuando la predicción sobrepasa unos umbrales las alarmas se disparan y para una mejor detección sería aconsejable tener en cuenta además la insulinemia (IOB-*insulin on board*), horizontes de predicción más lejanos del presente, recalibración del sensor continuo antes de acostarse y tener en cuenta los cambios de sensibilidad. Una vez detectada la hipoglucemia un factor muy importante es determinar el tiempo de suspensión{ XE “suspensión de la bomba”} de la bomba.

## 1.4. El modelado del metabolismo de la glucosa

El objetivo del modelado clásico de los sistemas metabólicos es describir y representar matemáticamente los procesos químicos y de control en los sistemas biológicos, ya sea con propósitos simplemente descriptivos, predictivos o de explicación de los procesos. Las relaciones matemáticas entre las variables del modelo deben corresponderse con el sistema real en un grado adecuado a los propósitos para los cuales ha sido confeccionado y bajo las circunstancias para las cuales se supone válido. Entre las aplicaciones más habituales de los modelos metabólicos, se pueden encontrar:

- **Estimación de variables internas:** al paciente, inaccesibles desde el exterior, por ejemplo la concentración de insulina en la sangre.
- **Predicción de la glucosa:** como respuesta a la insulina en un tiempo futuro, calculada en función de unas entradas y unas variables biológicas, por ejemplo se han usado para realizar predicciones utilizando valores de

insulina o para predecir la glucemia o concentración de glucosa en sangre después de una ingesta.

- **Simulación de pacientes:** que permiten la estimación de la dinámica de la glucosa-insulina de un paciente sin la necesidad de experimentar físicamente sobre él en las fases de ensayo de nuevos tratamientos, en muchos métodos de control se utilizan los modelos como conocimiento previo. Hacer pruebas de los algoritmos de cálculo de dosis de insulina sobre pacientes reales es algo sumamente complicado que entraña numerosos riesgos y que exige que dichos algoritmos hayan sido probados exhaustivamente con anterioridad en simulación. También se usan para una explicación didáctica de la fisiología y patología, en general de cualquier sistema del cuerpo humano.

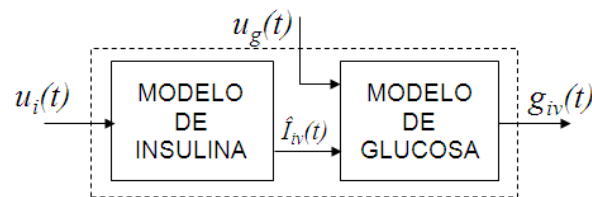


Figura 11: Modelo del sistema glucorregulatorio compuesto por dos submodelos: insulina y glucosa.

Independientemente del modelo utilizado, el sistema glucorregulatorio se puede esquematizar a través de un diagrama de bloques en el que su salida sea la glucosa y como entradas principales las dosis de insulina y las ingestas de alimentos, el ejercicio físico y otras generalmente no se consideran por simplicidad del modelo. Una topología se presenta en la Figura 11, en la que se muestra como salida la glucosa en sangre ( $g_{iv}$ ); como entrada las dosis de insulina ( $u_i$ ); como perturbación las ingestas de alimentos ( $u_g$ ) y como variable interna la concentración de insulina en sangre ( $\hat{i}_{iv}$ ).

Con la aproximación del modelo conceptual presentado en la, la dinámica de la glucosa-insulina e ingestas se caracteriza considerando transportes de masas hacia y desde el flujo sanguíneo causados por los siguientes fenómenos fisiológicos:

- **Balance hepático:** producción en periodos de ayuno o almacenamiento tras una ingesta, sensible a la concentración de insulina y de glucosa.
- **Consumo periférico dependiente de la insulina:** los tejidos necesitan energía para su actividad, tiene una alta sensibilidad a los cambios de concentración de insulina.
- **Consumo periférico independiente de la insulina:** aporta energía al sistema nervioso central, principalmente. En el caso de una hipoglucemia no puede ser alimentado y por eso es un episodio muy peligroso.
- **Excreción renal:** el cuerpo humano tiene la defensa natural de eliminación de exceso de glucosa cuando esta sobrepasa un umbral a través de los riñones, no dependiente de la insulina.

### 1.4.1. Tipos de modelos

La descripción más común de los procesos químicos y de transferencia de materia en sistemas biológicos se basa en el concepto del compartimento, que es un almacén idealizado de una sustancia que puede describirse por ecuaciones de equilibrio de masas. La transferencia de materia entre compartimentos tiene lugar bien por transporte físico o bien por medio de reacciones químicas. De esta manera, la estructura de un compartimento se compondría de dos elementos básicos: almacenamiento (asociado a la concentración de una sustancia en el compartimento) y flujos de entrada y salida (asociados a las reacciones químicas y el transporte).

Desde hace años se intenta comprender el mecanismo fisiológico de control glucémico, por lo que se han desarrollado una gran cantidad de modelos matemáticos. Bremer en 1999 los clasificó según su estructura en: lineales, no lineales, probabilísticos, compartimentales, no compartimentales, paramétricos, etc. Cobelli los clasificó en modelos de:

- **Mínimos compartimentos:** describen de una forma sencilla la funcionalidad de los componentes de un sistema biológico, debe ser explicitado con pocas ecuaciones y debe de estar fundamentado en la fisiología, mediante parámetros que puedan ser estimados con una precisión razonable, una variación en unos rangos razonables y una gran fidelidad con un número mínimo de parámetros.

Un ejemplo de modelo minimalista es el siguiente: la estructura de este modelo se muestra en la Figura 12, donde B representa la administración exógena de la glucosa y K1-6 son constantes que caracterizan los flujos de materia (líneas continuas) o acciones de control (a trazos).

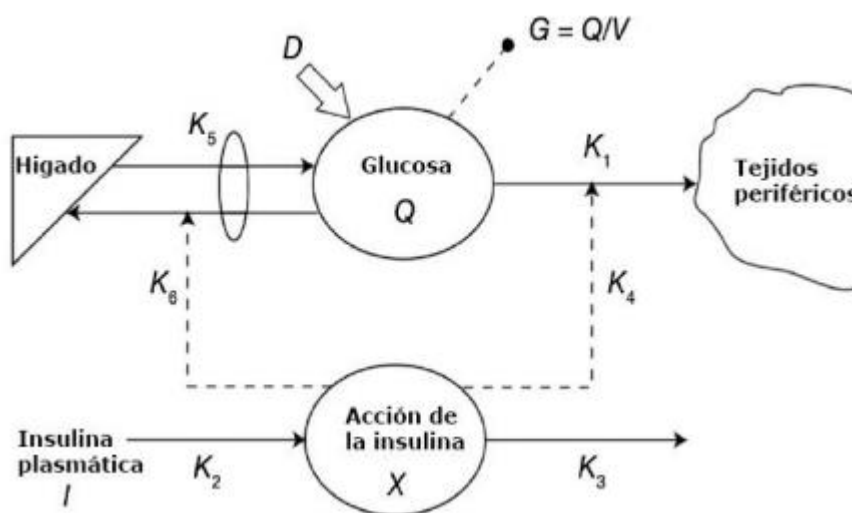


Figura 12: Modelo minimalista.

Las ecuaciones que describen el modelo minimalista son:

$$\dot{G}(t) = -[S_G + X(t)] \cdot G(t) + S_G \cdot G_b$$

$$\dot{X}(t) = -p_2 \cdot X(t) + p_2 \cdot S_I \cdot [I(t) - I_b]$$

Siendo:

$$G(0) = G_b; I(0) = I_b; X(0) = 0; S_G = k_1 + k_5; p_2 = k_3;$$

$$S_I = \frac{k_2}{k_3} \cdot (k_4 + k_6)$$

En las que:  $G(mg/dl)$  es la concentración de glucosa en el plasma;  $G_b$  la concentración de glucosa basal;  $I$  es la concentración de insulina en el plasma;  $X$  es la acción de la insulina en la producción de glucosa;  $S_G(min^{-1})$  es la efectividad de la glucosa;  $S_I(min^{-1} \cdot \mu U/ml)$  es la sensibilidad de la insulina y  $p_2(min^{-1})$  es una constante que describe la dinámica de la acción de la insulina.

- **Máximos compartimentos:** realizan una descripción más fina intentando introducir todo el conocimiento disponible sobre el sistema, generalmente son no lineales, tienen un alto orden con un gran número de parámetros, que difícilmente pueden ser identificados a no ser por un gran esfuerzo de investigación. Su utilidad no es la de cuantificar relaciones metabólicas sino que se utilizan más frecuentemente en la simulación de la dinámica del sistema glucorregulatorio y como soporte a sistemas de simulación como los que se presentarán más adelante.

Un modelo matemático del funcionamiento del sistema metabólico es el propuesto por Cobelli en 1982. El sistema completo lo componen tres subsistemas: primero, subsistema de la glucosa, que está descrito por un compartimento; segundo, el subsistema de la insulina, que está descrito por cinco compartimentos; tercero, el subsistema del glucagón, que está descrito por un compartimento. Los tres subsistemas interactúan a través de señales de control. El modelo está representado en la Figura 13.

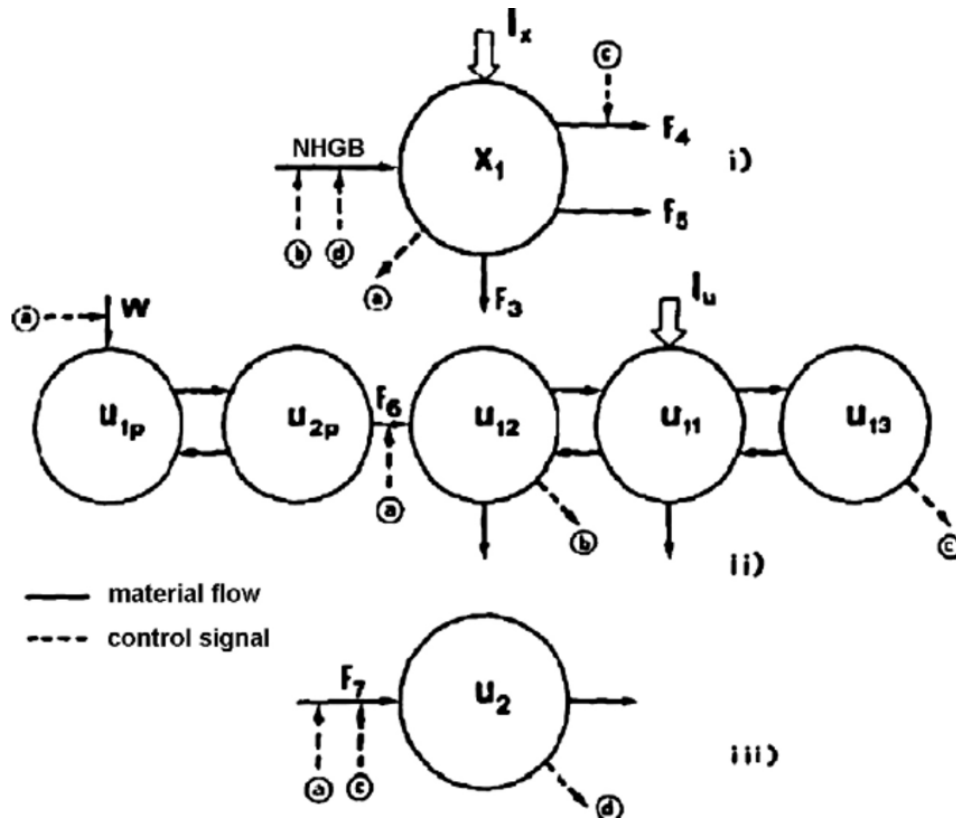


Figura 13: Modelo del sistema metabólico propuesto por Cobelli.

La nomenclatura es la siguiente:

- $x_1$  : cantidad de glucosa en el plasma y en los fluidos extracelulares (mmol)
- $u_{1p}$  : cantidad de insulina pancreática almacenada ( $\mu\text{U}$ )
- $u_{2p}$  : cantidad de insulina pancreática inmediatamente liberada ( $\mu\text{U}$ )
- $u_{11}$  : cantidad de insulina en el plasma ( $\mu\text{U}$ )
- $u_{12}$  : cantidad de insulina en el hígado ( $\mu\text{U}$ )
- $u_{13}$  : cantidad de insulina en los fluidos intersticiales
- $u_2$  : glucagón ( $\mu\text{U}/\text{kg}$ )
- $w$  y  $F_1$  a  $F_7$  : funciones no lineales
- $I_x, I_u$ : entradas externas de glucosa e insulina, respectivamente
- $m_{ij}$   $h_{ij}$   $k_{ij}$  : parámetros constantes, excepto  $k_{02}$ , que es función de  $x_1$

Las ecuaciones que definen el modelo matemático son las siguientes:

$$\dot{x}_1 = F_1(x_1, u_{12}, u_2) - F_2(x_1, u_{12}) - F_3(x_1) - F_4(x_1, u_{13}) - F_5(x_1) + I_x(t)$$

$$\dot{u}_{1p} = -k_{21} \cdot u_{1p} + k_{12} \cdot u_{2p} + W(x_1)$$

$$\dot{u}_{2p} = k_{21} \cdot u_{1p} - (k_{12} + k_{02}(x_1)) \cdot u_{2p}$$

$$\dot{u}_{11} = -(m_{01} + m_{21} + m_{31}) \cdot u_{11} + m_{12} \cdot u_{12} + m_{13} \cdot u_{13}$$

$$\dot{u}_{12} = -(m_{02} + m_{12}) \cdot u_{12} + m_{21} \cdot u_{11} + k_{02}(x_1) \cdot u_{2p}$$

$$\dot{u}_{13} = -m_{13} \cdot u_{13} + m_{31} \cdot u_{11}$$

$$\dot{u}_2 = -h_{02} \cdot u_2 + F_7(x_1, u_{13})$$

## 1.4.2. Simuladores

### 1.4.2.1. Simulación de terapias

Los simuladores de terapias son programas que intentan reproducir lo más fielmente posible el comportamiento de la glucosa en sangre de las personas con diabetes. Para ello se cargan en el programa las ingestas de carbohidratos (CHs) y dosis de insulina y mediante la aplicación de modelos matemáticos del metabolismo de la glucosa se calculan los niveles de glucosa en sangre.

Estos programas tienen un fin claro y es el de predecir los efectos de las terapias con insulina en el paciente que está usando el programa. Para ello el programa utiliza un modelo matemático de la dinámica insulina-glucosa que intenta reproducir lo más fielmente posible el comportamiento de éste ante las variables que afectan al sistema glucorregulatorio, que son las ingestas de CHs y las inyecciones de insulina, entre otras. El problema es que cada paciente tiene un comportamiento distinto ante las mismas entradas, debido a que los parámetros que utiliza el modelo del paciente pueden ser distintos. Este es el motivo por el que se debe adaptar el modelo a cada paciente.

El fin de predecir el nivel de glucosa en sangre de los pacientes es para que a ellos les sirva como educación y entrenamiento. Las personas con diabetes tienen un tratamiento que cumplir para mantener la glucosa en unos niveles normales y mediante estos simuladores ellos podrán realizar modificaciones en sus tratamientos para ver en el simulador como les afectarían, y así conseguir un mejor tratamiento. También les sirve para iniciarse con la enfermedad y aprender a conocer el comportamiento de la misma.

Desde el primer simulador, DIABETA, que fue creado en el año 1987, se han creado más, cada uno con distintas características y funcionalidades. Las principales diferencias entre unos y otros son, por ejemplo, la manera de representar los datos, los lenguajes de programación que utilizan, los modelos del sistema glucorregulatorio para modelar los pacientes, el tipo de diabetes que tratan y muchos más factores, a continuación se hará un repaso por los distintos simuladores creados a lo largo de los años haciendo una breve descripción de cada uno de ellos.

### 1.4.2.2 Simuladores de pacientes

Los simuladores de pacientes proporcionan al usuario una estimación de los perfiles de glucosa en sangre que se obtendrán como resultado de las ingestas de carbohidratos y las administraciones de insulina exógena. La mayor parte de los simuladores están basados en modelos matemáticos del metabolismo de la glucosa.

Los simuladores de paciente se utilizan con diferentes objetivos:

- Como herramienta de demostración, utilizada por los educadores de diabetes. Los educadores utilizan estos simuladores para mostrar a los pacientes durante las sesiones de educación cuál es el efecto de actuar sobre las diferentes variables que influyen en la enfermedad.
- Como herramienta de ayuda para los pacientes. Los pacientes pueden experimentar cuál será el efecto más probable modificar uno u otro parámetro, mejorando el conocimiento de la enfermedad así como del funcionamiento de su propio organismo.
- En investigación, como acción previa al desarrollo de estudios clínicos, permitiendo sacar conclusiones y detectar errores. De este modo se incrementa la seguridad y la posibilidad de éxito de los estudios clínicos.

El modelo matemático que permite simular el comportamiento del paciente debe adaptarse a las características de cada paciente real. La particularización de los modelos a cada individuo concreto se realiza mediante una estimación de los parámetros del modelo matemático, evitando así la dificultad de medir estos parámetros con técnicas invasivas. Sin embargo, esto hace que el modelo de paciente que se utiliza en el simulador no sea exacto, por lo que los resultados proporcionados por los simuladores deben tomarse con precaución a la hora de utilizarlos en la planificación del tratamiento.

### Simulador UVA/Padova (SUP)

Las Universidades de Virginia y Padova desarrollaron y patentaron un modelo que describe la relación entre la glucosa en plasma y la concentración de insulina y flujos de glucosa e insulina en el sistema endocrino. El modelo matemático del sistema se puede utilizar para emular el sistema endocrino de un humano no patológico, prediabético, diabético Tipo 2 y diabético Tipo 1. El modelo fue obtenido a partir de una base de datos de 204 sujetos sanos que participaron en un protocolo de trazadores de glucosa. El uso de esos trazadores permitió medir los distintos flujos de glucosa e insulina después de la ingesta de una comida mixta (huevo, bacon y gelatina con trazadores). Posteriormente, a partir de esos datos el modelo se adaptó a la población diabética. Tiene 13 ecuaciones diferenciales ordinarias y 26 parámetros libres. La mayor novedad de este modelo es una descripción más detallada del tránsito de la glucosa a través del intestino. En enero de 2008, fue aprobado por la FDA de Estados Unidos (Food & Drug Administration) como sustituto de las pruebas en animales para testeos clínicos de algoritmos de control.

Este modelo permitió simular el efecto dinámico de la glucosa y de la dosis de insulina bajo diferentes pruebas. El modelo que aparece representado en la Figura 14 corresponde con el modelo de un paciente diabético, donde se tiene en cuenta la infusión de insulina sub-cutánea. Este modelo matemático consta de un sistema de ecuaciones diferenciales, las cuales describen la dinámica de los Sub-Sistemas de Ingesta, Glucosa, Insulina y Espacio Subcutáneo del Sistema Endocrino Humano.

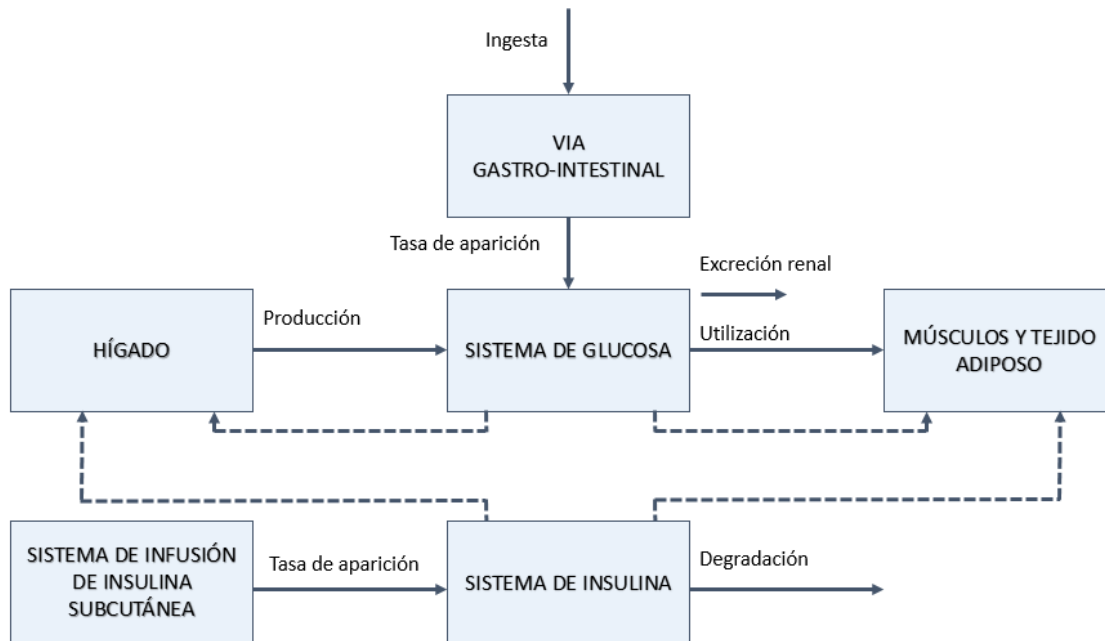


Figura 14: Esquema del sistema glucosa-insulina del simulador UVA/Padova

El SUP ha sido implementado íntegramente en la plataforma MatLab/Simulink, mediante la utilización de una S-FUNCTION de MatLab. Esta función es un bloque que permite extender funciones de Matlab a Simulink.

### Simulador TDM1

El SUP ha sido concebido para pacientes con Diabetes Melitus Tipo 1, tiene un entorno de simulación en el que se pueden definir a 30 pacientes virtuales (10 adultos, 10 niños y 10 adolescentes), aunque puede ser extensible hasta 300. Puede realizar un análisis de control de glucosa individualmente a cada uno de los sujetos a través de unos parámetros seleccionados por el usuario y que se calculan al final de la simulación. Los resultados que devuelve son numéricos y gráficos. Algunos de ellos son: la glucosa media, glucosa anterior y posterior a la ingesta, tiempo de hipo e hiperglucemia...

Uno de los gráficos con los que se evalúa la calidad de una terapia propuesta sobre un grupo de sujetos es el CVGA (Control Variability Grid Analysis). Sirve para visualizar las excursiones máximas y mínimas de la glucosa en un periodo de tiempo. Cada paciente está representado con un punto y con un número que lo identifica. En el eje de abscisas se representa el mínimo de glucosa, desde 110 mg/dl hasta 50mg/dl; en el eje de ordenadas se representa el máximo de glucosa, desde 110 mg/dl hasta 400mg/dl. Existen dos modelos de esta gráfica. El que se va a emplear para las futuras evaluaciones de resultados en el presente trabajo es el nuevo modelo de este gráfico en el que se representan cuatro zonas(A, B, C, D) separadas por anillos concéntricos. Cada una de estas zonas representa el control de la glucemia del paciente, siendo A la zona de control óptima y D la deficiente. Un ejemplo de esta gráfica se puede observar en la Figura 15.



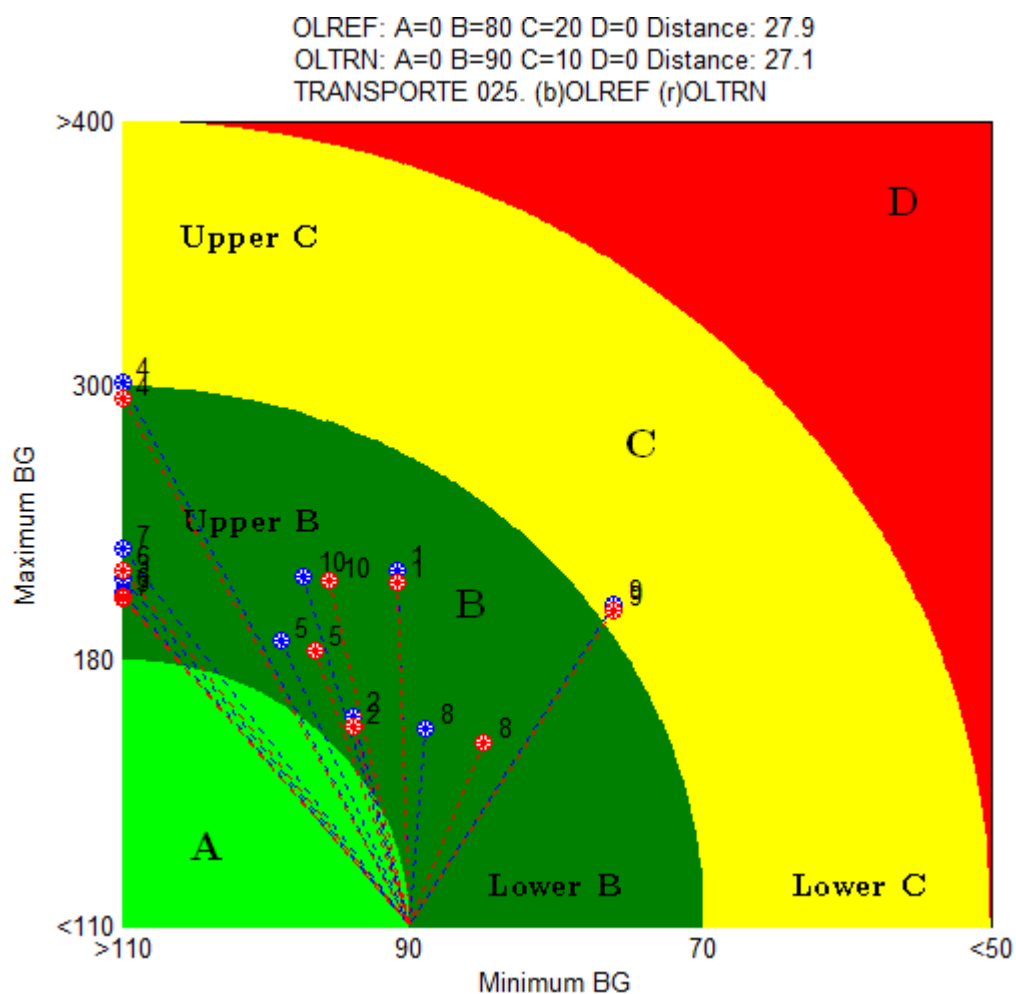


Figura 15: Gráfica CVGA.

Para poder decidir cuál de las terapias evaluadas es mejor, existe el parámetro *Distance* que mide la distancia que va del punto 90-110 mg/dl del gráfico hasta el punto que representa a un paciente. El mejor tratamiento será aquel cuya distancia media entre los puntos de un tratamiento sea menor.



# 2

---

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## 2.1. Hipótesis

Las hipótesis que se se pretenden demostrar con el desarrollo del presente Proyecto Fin de Carrera son las siguientes:

- **Hipótesis 1:** Transportar una cantidad de la insulina basal al bolo prandial que se administra 15 minutos antes de una ingesta mejora el control glucémico del paciente en el periodo entre la comida y la cena y el periodo postprandial, como resultado del transporte la insulina total administrada es la misma que la de la terapia CSII.
- **Hipótesis 2:** La modificación de cantidad de insulina basal del período postprandial mejora el control glucémico del paciente en paciente en el periodo entre la comida y la cena y el periodo postprandial.
- **Hipótesis 3:** La creación y aplicación de un sistema de control basado en reglas mediante el estudio y observación del periodo preprandial mejora el control glucémico del paciente en el periodo postprandial.

## 2.2. Objetivos

Mediante el presente Proyecto de Fin de Grado se quieren alcanzar distintos objetivos. Por un lado, en cuanto a las barreras tecnológicas que se derivan del uso de sensores, se quieren conocer los problemas que se generan debido a su utilización. Una vez conocidos, se buscará una forma de obtener unos datos alternativos que sean lo más fieles posibles a los reales para que no se deba interrumpir el tratamiento. En definitiva, encontrar una forma de reasignar la información errónea sobre la medida de la glucosa que está enviando el sensor. Esto proporciona un algoritmo más completo, ya que se deben tener en cuenta los fallos que se pueden producir en la vida real. Estos problemas van a ser emulados en el simulador UVA Padova, para conseguir un escenario más cercano a la realidad.

En relación al control glucémico del paciente, el trabajo se va a concentrar en los periodos postprandial y entre ingestas. Por ello se van a proponer distintos métodos modifiquen la terapia CSII de insulina y se van a comparar los resultados con los obtenidos en dicha terapia. Esto se va a tratar de conseguir mediante la proposición de un método de transporte de insulina basal del periodo postprandial al bolo prandial y comprobar qué efectos tiene en los periodos a estudiar. También se va a proponer un método de modificación de las cantidades de insulina basal en periodo postprandial y comprobar qué suponen estas modificaciones en el lapso de tiempo comprendido entre los periodos postprandiales entre ingestas. Para la implementación de los métodos anteriores se va a trabajar utilizando un sistema basado en reglas, es decir, se van a ir comparando los resultados obtenidos y se van a ir añadiendo distintas reglas en función de éstos resultados.

Por tanto el objetivo del proyecto es mejorar el comportamiento glucémico postprandial de la terapia CSII transportando insulina basal al bolo y modificando la insulina basal del periodo postprandial, reduciendo la hiperglucemia ocasionada por una ingesta y evitando periodos de riesgo por hipoglucemia.

Para poder conseguir los distintos objetivos, se han dividido en los distintos subobjetivos:

1. Estudiar la diabetes tipo 1 para comprender el problema al que se le plantea dar una solución tecnológica.
2. Conocer los métodos que ya han sido utilizados para la reducción de la hiperglucemia postprandial y entre ingestas, focalizando la atención a los métodos basados en reglas fundamentalmente.
3. Comprender el funcionamiento del Simulador UVA Padova.
4. Diseñar sendos métodos de aplicación de insulina, uno para modificar la dosis prandial y otro para mejorar los periodos postingesta, utilizando la herramienta Matlab™ y Simulink™ para la implementación de los métodos propuestos.
5. Diseñar un método de evaluación eficiente que permita cuantificar la mejora de los métodos propuestos.

# 3

---

## 3. METODOLOGÍA





## 3.1. Introducción

En este capítulo se presenta por un lado, la terapia CSII y por otro, distintos métodos de control propuestos que controlan de forma unilateral (solo descensos de glucosa) la concentración de glucosa en sangre en una persona con diabetes a partir de las medidas de un sensor continuo de glucosa. También se presentan los problemas tecnológicos de los sensores continuos de glucosa que se van a emular y qué soluciones vamos a proponer para que los algoritmos de control o predicción no entren en situaciones inconsistentes. Asimismo, el presente capítulo presenta la metodología de evaluación y la definición de los experimentos de evaluación con una población de pacientes simulados.

Se van a proponer tres métodos para el control de la glucémico del paciente. Estos métodos consistirán en: la coordinación de la infusión basal-bolo, traspasando parte de la basal del periodo postprandial al bolo; la generación de controlador basado en reglas para realizar cambios cuantitativos en la insulina basal del periodo postingesta y, finalmente, la creación de un método que consistirá en el diseño de un sistema basado en reglas que combine los dos métodos anteriores. Estas mejoras se van a llevar a cabo para controlar el periodo postprandial y el periodo entre ingestas, con la intención de disminuir la hiperglucemia en estos periodos pero sin producir hipoglucemias posteriores.

Por motivos de conflicto de intereses con la elaboración de una memoria de patente del método presentado en este proyecto algunas partes del método no se han hecho públicas. No obstante si el lector necesitara alguna aclaración sobre los contenidos aquí expuestos, puede dirigirse al director del presente trabajo a través de la dirección de correo electrónico: [arodri@sec.upm.es](mailto:arodri@sec.upm.es).

## 3.2. Terapia CSII

Como se ha explicado en el apartado 1.2.3, en la terapia CSII solo se utiliza insulina de acción rápida. Las ventajas que presentan estos sistemas se basan en dos principios:

1. Solo utilizan insulina de acción rápida, que presenta baja variabilidad de absorción, de forma que se puede administrar en forma de infusión basal y en forma de bolos.
2. Se puede programar la infusión basal.

De este modo, con el tratamiento CSII se consigue un perfil de insulina más parecido al fisiológico. El nivel basal se proporciona mediante microinfusiones continuas de insulina y el prandial mediante bolos de insulina asociados a las comidas.

Los datos sobre la insulina que se suministra a cada uno de los pacientes de la simulación están detallados en el capítulo 4.2.

### 3.2.1. Efecto del periodo de muestreo en la terapia CSII

El simulador tiene un parámetro de configuración para decidir cuando se desea aplicar el algoritmo de control. Realizando una prueba con el simulador en la cual se aplicaba la terapia CSII como algoritmo de control también durante el tercer día en vez de aplicar ningún método distinto se pudo observar que los resultados de la simulación del segundo y del tercer día no eran iguales cuando, teóricamente, deberían serlo. Estas pequeñas diferencias pueden observarse en la Figura XDIF(a). De aquí se dedujo que esto podía deberse a que el simulador UVA/Padova 2008 trabaja internamente con períodos de un minuto, en vez de con el período de 5 minutos que consideramos en la ejecución del algoritmo de control y, al haber pacientes más sensibles a la insulina, esto hiciera que el resultado del tratamiento tuviera ligeros cambios. Para comprobar si esta deducción era cierta, se aplicó la terapia CSII los tres días sin aplicar ningún método de simulación externo. Efectivamente, los resultados del tercer y del segundo día pasaron a ser iguales de nuevo (Figura XDIF(b)).

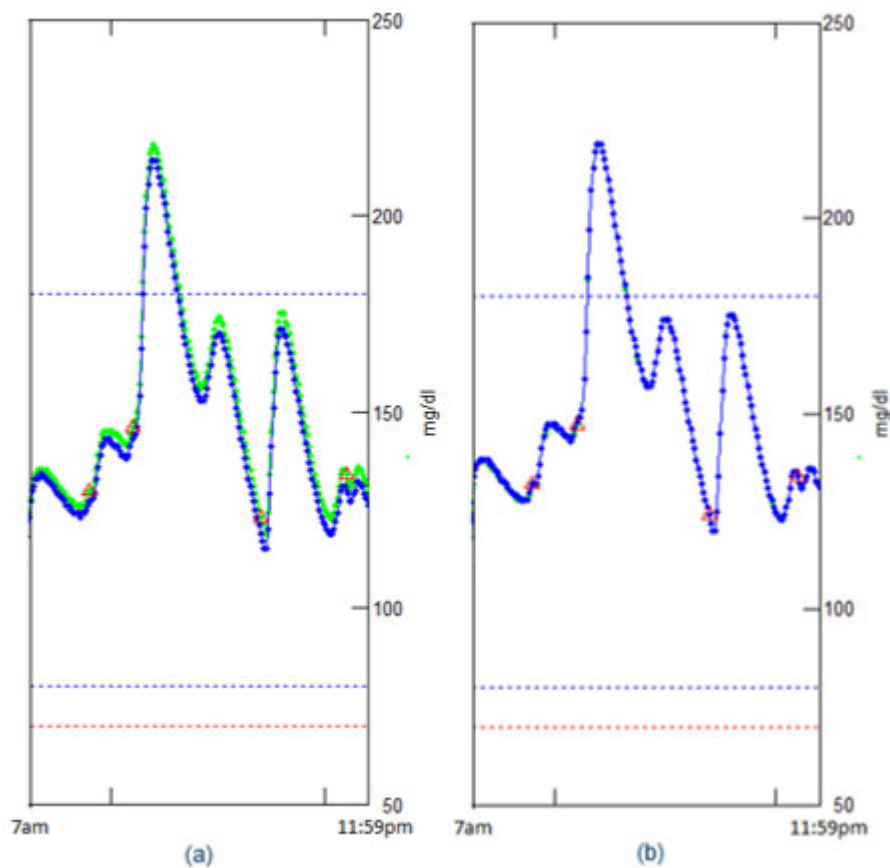


Figura 16: Representación del tratamiento CSII en el segundo y tercer día día de la simulación (a): Día 2 Azul T=1min, día 3 Verde T=5min (b): Día 2 Azul, día 3 Verde, ambos T=1min.

Como se puede observar en la Figura 16, el error era pequeño, lo suficiente como para que supusiera un problema mayor cambiar el periodo de simulación que trabajar con ese error ya que no es lo mismo trabajar con 288 muestras diarias que con 1440. Se tomó la decisión de calcular el porcentaje de error que suponía trabajar con esa diferencia de período y que, en caso de éste ser menor que un 1%, se seguiría adelante sin cambiar el período de simulación. Los resultados de este cálculo, efectuado tanto en los adultos como

en los adolescentes, se pueden observar en la Tabla 1, y concluyó con que se trabajaría con ese error.

Tabla 1: Porcentaje de error entre el segundo y el tercer día.

PATIENT	ERROR(%)	PATIENT	ERROR(%)
Adult#1	0.2090	Adolescent#1	0
Adult#2	0.9988	Adolescent#2	0.0016
Adult#3	0	Adolescent#3	0.0107
Adult#4	0.0301	Adolescent#4	0.0223
Adult#5	0	Adolescent#5	0
Adult#6	0.0063	Adolescent#6	0
Adult#7	0.0227	Adolescent#7	0.0107
Adult#8	0.0825	Adolescent#8	0
Adult#9	0.1489	Adolescent#9	0.0032
Adult#10	0	Adolescent#10	0.0031

### 3.3. Problemas tecnológicos

En la actualidad los sensores de glucosa enzimáticos presentan problemas de fiabilidad principalmente debidos al deterioro de la membrana que está en contacto con el tejido subcutáneo y ello acarrea serias consecuencias, que si no son tratadas puede confundir a los algoritmos de control glucémico que se conecten a él. Las limitaciones principales de estos tipos de sensores son: vida útil muy corta (5-7 días); degradación de la membrana lo que se traduce en calibraciones frecuentes. Pese a que no se pueden eliminar totalmente las consecuencias de la degradación de la membrana, se pueden rectificar los datos mediante la calibración.

La calibración es el proceso de comparar los valores obtenidos por un proceso de medición con la medida correspondiente a un patrón de referencia. Permite determinar la desviación de medición y otras propiedades de medida como deriva o linealidad. Se puede entender como la configuración de la hora en un reloj: hay que ajustarla de vez en cuando para asegurarse que el reloj tiene la hora correcta. Por ello, para inicializar el sistema con el sensor de glucosa, se debe introducir una lectura externa realizada con un monitor de glucosa para que el sistema tenga un punto de partida. Con el sensor en funcionamiento, será necesario introducir al menos dos lecturas del medidor al día, para que el sensor de glucosa se alinee con el medidor y las lecturas del nivel de glucemia sean representativas.

En relación a la simulación, para corregir la calibración se puede emplear la interpolación, que consiste en hallar datos dentro de un intervalo en el que conocemos los valores en los extremos.

Otro de los problemas derivados del trabajo con sensores es la falta de datos. La falta de datos es la no obtención de datos en el sistema por parte del sensor. Si por un fallo del sensor, el sistema no recibe datos del mismo durante 15 minutos se debe detener el tratamiento. No obstante, si el sensor no envía muestras durante un período inferior de tiempo, el sistema debe poder suplir esos datos para poder seguir funcionando con efectividad. Para suplirlos, se puede tomar el dato que se recibió en la muestra anterior.

### 3.4. Métodos para el control glucémico

Como se ha comentado en apartados anteriores, en el presente proyecto se pretende mejorar el control glucémico en los períodos posteriores a las ingestas sin incurrir en hipoglucemias posteriores. Para ello, se van a emplear tres ventanas temporales:

- **Período Preprandial (PPE):** Este periodo va desde 1 h y 15 minutos antes de la ingesta hasta 15 minutos antes de la misma. Como se trabajará con muestras cada 5 minutos, este periodo son 15 muestras.
- **Período Postprandial (PPO):** Este periodo va de 15 minutos antes de la ingesta hasta 2 horas después. Este periodo son 2,25h, 135 minutos y, como se trabajará con muestras cada 5 minutos, 27 muestras.
- **Periodo entre la comida y la cena (PEI):** Este periodo va comprendido entre los períodos postprandiales de la comida y la cena, es decir, empieza 2 horas después de la comida y termina 15 minutos antes de la cena.

La representación de las distintas ventanas temporales se puede encontrar en la Figura 17.

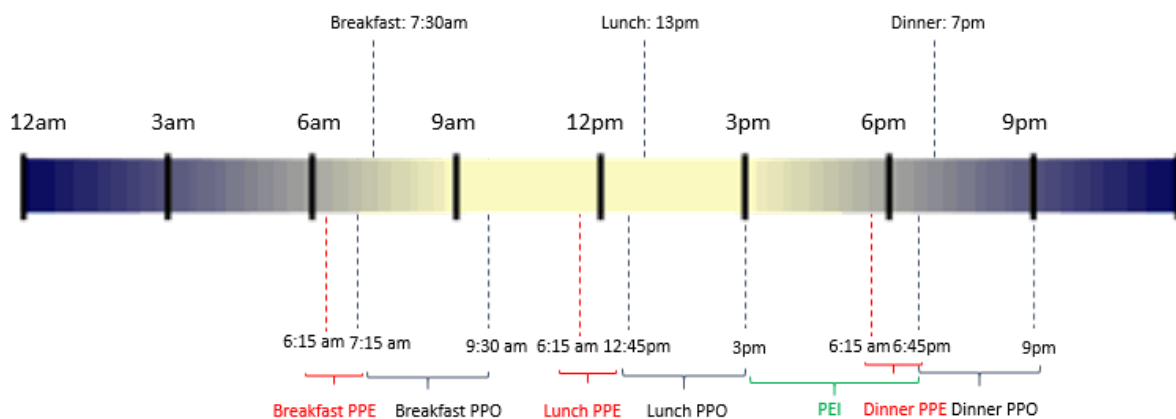


Figura 17: Ventanas temporales definidas para realizar los experimentos.

### 3.4.1. Transporte de insulina

El empleo del método del transporte va a emplear parte de la basal del PPO y se la va a añadir al bolo prandial. Para ello se va a obtener primero la insulina basal del período postprandial (IBP). Se obtiene de la siguiente forma:

$$IBP (UI) = \frac{r_{b(UI/h)}}{12 \text{ muestras/h}} \cdot PPO(\text{muestras})$$

Siendo  $r_b$  las unidades de insulina que se le suministra al paciente en una hora (1h=12 muestras) y el PPO el número de muestras del periodo postprandial. Las unidades de insulina que se administran en cada una de las muestras ( $U_b$ ) se calcularía de la forma siguiente:

$u_b(UI/muestra) = \frac{r_{b(UI/h)}}{12 \text{ muestras/h}}$  Debido a que no se debe dejar de administrar insulina para no dejar el cuerpo sin insulina durante esa muestra, el valor mínimo que tomará  $u_b$  será 50mUI/muestra ( $u_{bmin}$ ), siendo  $T_p$  (min) el período de infusión.

El siguiente paso que se va a seguir es, teniendo en cuenta este valor mínimo, obtener la IBP de la que disponemos IBPD realmente para efectuar el transporte. Se hará siguiendo la siguiente fórmula:

$$IPBD = IPB - u_{bmin} \cdot PPO$$

Una vez obtenido el valor IPBD, faltará por saber el valor del bolo prandial con el transporte añadido ( $u'_p$ ) y el valor de  $u'_b$ , que será el valor de  $u_b$  aplicándole la reducción.

$$u'_p = u_p + \alpha \cdot IPBD$$

$$u'_b = u_{bmin} + (1 - \alpha) \cdot \frac{IPBD}{PPO}$$

Siendo  $\alpha$  la cantidad de insulina basal que va a pasar a formar parte del bolo, en tanto por uno.

### 3.4.2. Tabla de estados

Para analizar qué modificación se debe realizar para el método de cambio cuantitativo de insulina basal en periodo PPO, se va a estudiar el comportamiento glucémico en periodo PPE. Se va a calcular el Ratio Of Change(ROC) de la glucosa durante ese período y en función de los valores de este y del valor de la glucosa en el instante anterior al bolo prandial se le asignará al paciente un estado. La glucosa del instante anterior podrá tener tres franjas de valores para definir su estado, menor que una glucosa objetivo 1(Gt1), entre esa glucosa y una glucosa objetivo 2(Gt2), y mayor que la glucosa objetivo 2. El ROC también podrá tener tres franjas de valores en función del valor que tenga. La tabla vacía de estados puede verse a continuación.

Tabla 2: Tabla de estados genérica utilizada.

Gt \ ROC	-valor	$\pm$ valor	+valor
<Gt1	ESTADO 1	ESTADO 2	ESTADO 3
$\geq$ Gt1 && <Gt2	ESTADO 4	ESTADO 5	ESTADO 6
>Gt2	ESTADO 7	ESTADO 8	ESTADO 9

En función del estado asignado, la basal se mantendrá, se aumentará o se reducirá. Inicialmente esta tabla tendrá unos valores asignados por defecto, dependiendo de la franja de edad de los pacientes. Después, se irán realizando pruebas hasta llegar al valor óptimo para cada estado.

### 3.5. Diseño de los experimentos

Todos los experimentos han sido realizados con el simulador UVA/Padova 2008 versión Matlab, descrito en la sección anterior. Se va a trabajar con veinte pacientes: diez adultos y diez adolescentes. Para todos los ensayos presentados en los resultados se ha considerado:

- Un periodo de medida igual al de infusión ( $T_p=T_s=T$ ); por lo que en una adquisición de un dato de glucosa se procede a la infusión de insulina. El periodo de medida considerado en las simulaciones es de 5 minutos.
- El plan de ingestas de carbohidratos es el mismo para todos los pacientes tanto en contenido de carbohidratos como en horarios de las comidas y es fijo durante todos los días que duran las simulaciones.
- El plan de ingestas utilizado es el mismo para todos los pacientes, tanto en el contenido de carbohidratos como en los horarios de las ingestas. El plan de ingestas es el siguiente:  $240 \text{ g} \cdot \text{dia}^{-1}$  de carbohidratos divididos en 5 ingestas ( 40g desayuno – 7:30am, 15g snack – 11am, 90g almuerzo – 13pm , 80g cena – 7pm, 15g snack - 11pm)
- Las tres ingestas principales (desayuno, almuerzo, cena) tendrá asociados bolos prandiales, cuya cantidad variará en función del paciente. Los snacks no tendrán asociada ninguna cantidad extra de insulina.
- La resolución de la bomba, y por lo tanto la mínima cantidad de insulina posible de administrar, será de 50 mUI.

El tiempo de simulación será de tres días, es decir, un total de 864 muestras. Todos los métodos desarrollados en el marco de este proyecto empezarán a aplicarse a partir del tercer día, siendo los dos primeros días una simulación de la terapia CSII que tiene prescrita cada uno de los pacientes.

### **3.5.1. Experimento 1: Emulación de problemas tecnológicos**

Con la realización de este experimento se pretenden analizar los efectos de los problemas tecnológicos que se producen por utilizar sensores para realizar las medidas de la glucosa subcutánea.

Los problemas que se van a emular son la calibración y la falta de datos. La calibración va a durar una hora y se va a programar de tal forma que los datos que se deberían recibir del sensor sean aleatorios. Se van a realizar dos calibraciones por día. En cuanto a la falta de datos, se van a perder dos muestras de datos, es decir, se van a recibir dos ceros desde el sensor.

### **3.5.2. Experimento 2: Corrección de los problemas tecnológicos**

En este experimento, a partir de los datos del experimento anterior, se va a buscar una forma de resolver los problemas generados de la forma en que los datos se vean lo menos afectados posible.

Se debe tener en cuenta para la realización del experimento que las calibraciones corregirán los datos anteriores, es decir, cuando emulamos una calibración, lo que se está representando es el momento en que el monitor de glucosa le solicita al paciente que le indique el valor de la glucosa en ese momento. Cuando lo hace, a partir del valor introducido se deberán recalcular los datos anteriores para tratar de tener una curva de glucosa lo más fiel posible a la realidad.

### **3.5.3. Experimento 3: Efecto del transporte en la respuesta glucémica**

En este experimento, se va a aplicar el transporte de insulina a la terapia CSII. Los valores que se van a aplicar son  $\alpha = 0.25, 0.50, 0.75$  y  $1$ . Una vez generados los resultados se va a comparar el efecto de la terapia CSII con esta nueva modalidad de terapia y se va a observar para el periodo PPO y para el PEI el efecto que han tenido. Además se analizarán por separado las distancias de la gráfica CVGA para cada una de las ingestas para ver en qué momento es mejor utilizar cada transporte. Este experimento se realizará tanto para adultos como para adolescentes.

### **3.5.4. Experimento 4: Efecto de la modificación de la insulina basal del periodo postprandial**

En este experimento se va a modificar la insulina basal periodo postprandial en función de los cambios glucémicos del periodo PPE. Como se ha explicado en el apartado 3.4.2, el experimento consistirá en rellenar la tabla de estados poniendo para cada estado un multiplicador para la insulina basal. El experimento se realizará tanto para adultos como para adolescentes y se partirá desde la misma tabla para ambos. Una vez pasado el punto

de partida, se realizarán los cambios en dicha tabla por separado para adolescentes y adultos. El análisis de resultados de este método se realizará con la gráfica CVGA, que evaluará la terapia CSII contra la que contendrá este método. Se medirán los efectos para el periodo PPO y para el periodo PEI.

### **3.5.5. Experimento 5: Combinación de los experimentos 3 y 4.**

Finalmente, en este experimento se va a unir los experimentos 3 y 4. Lo que se va a realizar es una unión entre el método de transporte de insulina basal al bolo prandial y, con la insulina basal resultante, se va a aplicar el multiplicador correspondiente al estado glucémico preprandial. El experimento se va a realizar tanto con adultos como adolescentes y se van a medir sus efectos en el periodo PPO y en el PEI.



# 4



## 4. RESULTADOS



## 4.1. Introducción

En el presente capítulo se van a presentar los resultados de los experimentos descritos en el apartado 3.6 de metodología. Estos resultados se van a presentar mediante:

- La representación de la glucosa en el tercer día para la emulación de los problemas tecnológicos y sus correcciones, en los que se reflejará la glucosa que se debería obtener sin dichos errores y la glucosa con los mismos.
- Gráficos CVGA en los que se compararán los resultados de la terapia CSII con los distintos algoritmos de control que se van a proponer. Estarán separadas por adultos y adolescentes y se evaluarán en 4 periodos.
- Tablas sobre distintos parámetros de la glucosa para cada uno de los pacientes en las distintas terapias.

Debido a que se va a trabajar con adultos y adolescentes y que se están evaluando 4 períodos (PPO después de las ingestas y PEI), se van a presentar algunas de las tablas y gráficas más significativas en este capítulo y otras se van a incluir en el CD adjunto, con el fin de no sobrecargar los resultados con gráficas que muestran situaciones similares.

## 4.2. CSII: Terapia en lazo abierto

En este apartado se presentan las terapias CSII de cada uno de los pacientes que se va a simular. El bolo prandial se va a administrar 15 minutos antes de la ingesta, momento a partir del cual se empezará a tratar como periodo postprandial, que tiene una duración de 2 horas y 15 minutos.

Tabla 3: Terapia CSII aplicada a cada uno de los pacientes de la simulación.

	BOLO (UI)			DIR(UI)	Rb (UI/h)
	Desayuno	Comida	Cena		
Adolescente 1	3,3	7,5	6,7	20,1	0,84
Adolescente 2	8	18	16	22	0,92
Adolescente 3	1,7	3,9	3,5	15,6	0,65
Adolescente 4	2,9	6,4	5,7	21	0,87
Adolescente 5	3,3	7,5	6,7	17,34	0,72
Adolescente 6	5,7	12,9	11,4	21	0,88
Adolescente 7	5	11,25	10	18,6	0,78
Adolescente 8	10	22,5	20	13,4	0,56
Adolescente 9	1,9	4,3	3,8	14,5	0,61
Adolescente 10	2,9	6,4	5,7	18,9	0,79
Adulto 1	4	9	8	30,4	1,28
Adulto 2	5	11,25	10	32,9	1,37
Adulto 3	4,4	10	8,9	34,2	1,43
Adulto 4	2,5	5,6	5	21,3	0,89
Adulto 5	8	18	16	28,3	1,18

Adulto 6	4	9	8	41,4	1,72
Adulto 7	1,8	4,1	3,6	32,9	1,37
Adulto 8	3,1	6,9	6,2	27,4	1,14
Adulto 9	8	18	16	27,2	1,13
Adulto 10	8	18	16	24,5	1,02

En la tabla 3 se puede observar el DIR, el ratio basal y las Unidades de insulina que se administran antes de las ingestas.

Los resultados de las aplicaciones de la terapia CSII se presentan en la tabla 4 y la tabla 5. En ellas aparecen la media, la mediana, el máximo y el mínimo de la glucosa en mg/dl y el porcentaje de glucosa que se encuentra en distintos rangos de valores. y en la tabla x1 se puede observar el DIR, el ratio basal y las Unidades de insulina que se administran antes de las ingestas.

Como se puede observar, la terapia CSII que se aplica a los pacientes no es la terapia óptima que podrían recibir, por lo que los cambios que se apliquen a partir de aquí no tratarán de mejorar una terapia ajustada a los pacientes si no a las que se presentan en las tablas.

Tabla 4: Resultados estadísticos obtenidos de los adultos tratados con la terapia CSII.

CSII Adultos	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Glucosa (%)				
					<50	<70	70-180	>180	>300
Adulto 1	133,89	132	219	91	0	0	93	7	0
Adulto 2	121,44	121	164	94	0	0	100	0	0
Adulto 3	164,27	169	229	119	0	0	83	17	0
Adulto 4	200,82	192	327	141	0	0	44	56	3
Adulto 5	132,83	130	192	97	0	0	97	3	0
Adulto 6	145,81	144	207	105	0	0	90	10	0
Adulto 7	169,26	167	224	126	0	0	67	33	0
Adulto 8	111,86	108	168	86	0	0	100	0	0
Adulto 9	130,79	132	207	76	0	0	90	10	0
Adulto 10	138,43	132	217	89	0	0	93	7	0
MEDIA	144,94	142,7	215,4	102,4	0	0	85,7	14,3	0,3

Tabla 5: Resultados estadísticos obtenidos de los adolescentes tratados con la terapia CSII.

CSII Adolescentes	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Glucosa (%)				
					<50	<70	70-180	>180	>300
Adolescente 1	137,53	134	168	102	0	0	100	0	0
Adolescente 2	167,29	165	292	101	0	0	69	31	0
Adolescente 3	161,44	155	257	122	0	0	73	27	0
Adolescente 4	190,47	197	318	123	0	0	37	63	0
Adolescente 5	178,13	158	310	111	0	0	60	40	3
Adolescente 6	157,15	160	208	115	0	0	90	10	0
Adolescente 7	187,78	190	379	99	0	0	48	52	6

Adolescente 8	173,84	165	314	93	0	0	65	35	3
Adolescente 9	143,27	142	223	88	0	0	91	9	0
Adolescente 10	181,46	184	237	131	0	0	47	53	0
MEDIA	167,836	165	270,6	108,5	0	0	68	32	1,2

### 4.3. Experimento 1: Emulación de problemas tecnológicos

Para la emulación de problemas tecnológicos se han simulado dos calibraciones, que se producirán a las 2:30am y a las 5pm y habrá falta de datos durante 10 minutos a las 5am. Para mostrar los resultados derivados de estos problemas se va a utilizar uno de los pacientes simulados, el adulto 1. Este experimento se ha realizado de tal forma que introduzca el usuario del simulador la hora que sea, si está dentro del período postprandial no se realizará la calibración.

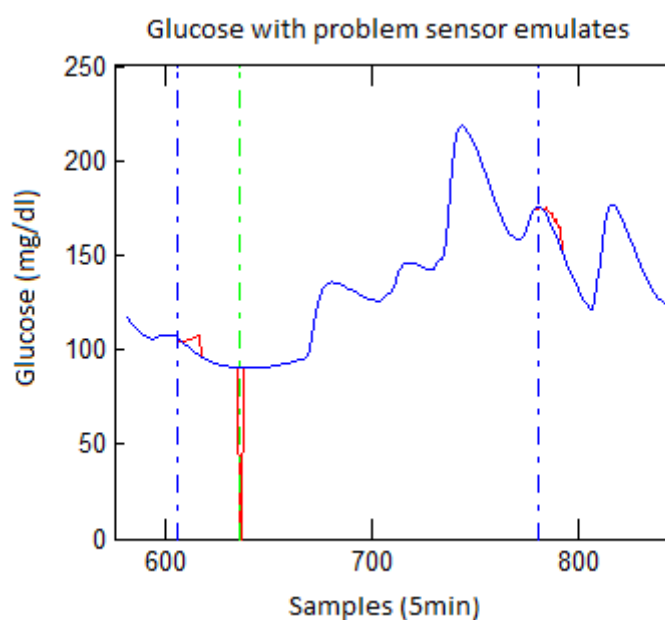


Figura 18: Glucosa con calibración del sensor y falta de datos

En la Figura 18, se pueden observar los resultados obtenidos. Las líneas punteadas horizontales azules marcan el inicio de la deriva del sensor y una hora más tarde su calibración correspondiente y la verde el inicio de la falta de datos. La glucosa en azul representa la que se obtendría en caso de que el simulador no debiera calibrar ni perdiera datos y la roja con los errores tecnológicos. Como se puede observar, la diferencia entre ambas representaciones de la glucosa son significativas. Es muy peligroso que el sistema reciba muestras a 0 o que reciba una glucosa distinta a la que hay puesto que los valores que se reciban son los que van a determinar las distintas decisiones que se van a tomar en cuanto a la cantidad de insulina que va a inyectar la bomba.

## 4.4. Experimento 2: Corrección de los problemas tecnológicos

En este apartado se han corregido los errores generados en el apartado anterior. Esta corrección se ha hecho de la forma siguiente:

- **Calibración:** a la hora de originarse la deriva del sensor, se toma una muestra de la glucosa intravenosa (en el caso de la simulación se toma el valor conocido de la simulación en ese instante) y se recalcula la glucosa recibida por el sensor durante la hora anterior mediante el método de interpolación lineal. Es decir, se tomaba la última muestra fiable definida una hora atrás y la muestra que se acaba de introducir y trazamos una línea. Esto hará que los datos varíen dentro del sistema para la futura toma de decisiones.
- **Falta de datos:** En el momento en que el sistema no reciba datos por parte del simulador, éste tomará el valor de la glucosa del período anterior. Los sistemas están programados de tal forma que si durante un período de 15 minutos no se reciben datos por parte del sensor, se avisa al paciente de que ha surgido un problema. Es por ese motivo por el que se ha trabajado únicamente con 10 minutos sin datos.

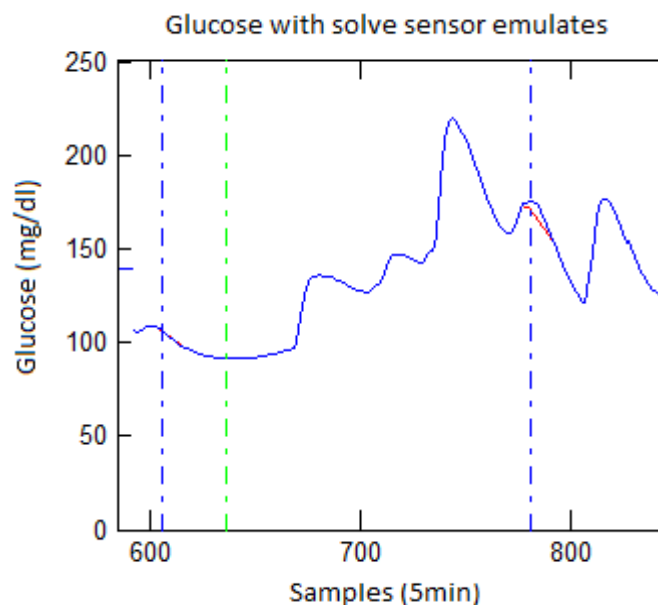


Figura 19: Simulación de la corrección de errores del sensor.

El resultado que se obtiene mediante estas correcciones aparece en la Figura 19. En el caso de la falta de datos, la representación de la glucosa es la misma. Aunque de haber realizado la simulación a otra hora podrían no coincidir, los resultados tampoco cambiarían mucho ya que la glucosa no varía tanto en un periodo de 5 minutos.

Sobre la calibración, hay veces que el método de interpolación lineal es más eficaz que en otras. Se puede observar que el error que se produce en la primera calibración es mucho menor que el que se produce en la siguiente.

### 4.5. Experimento 3: Efecto del transporte en la respuesta glucémica

Los resultados del transporte de insulina para los tres valores de  $\alpha$  propuestos (0.25,0.50 y 0.75) tanto para adultos como para adolescentes no son significativos como para plantearse aplicarlos en una terapia debido a que las mejoras que se producen son demasiado pequeñas. Esto se puede ver en la Figura 20, que presenta el PEI de los adolesce. El resto de gráficas CVGA y las tablas con los parámetros de evaluación de la glucosa en el CD adjunto con la memoria.

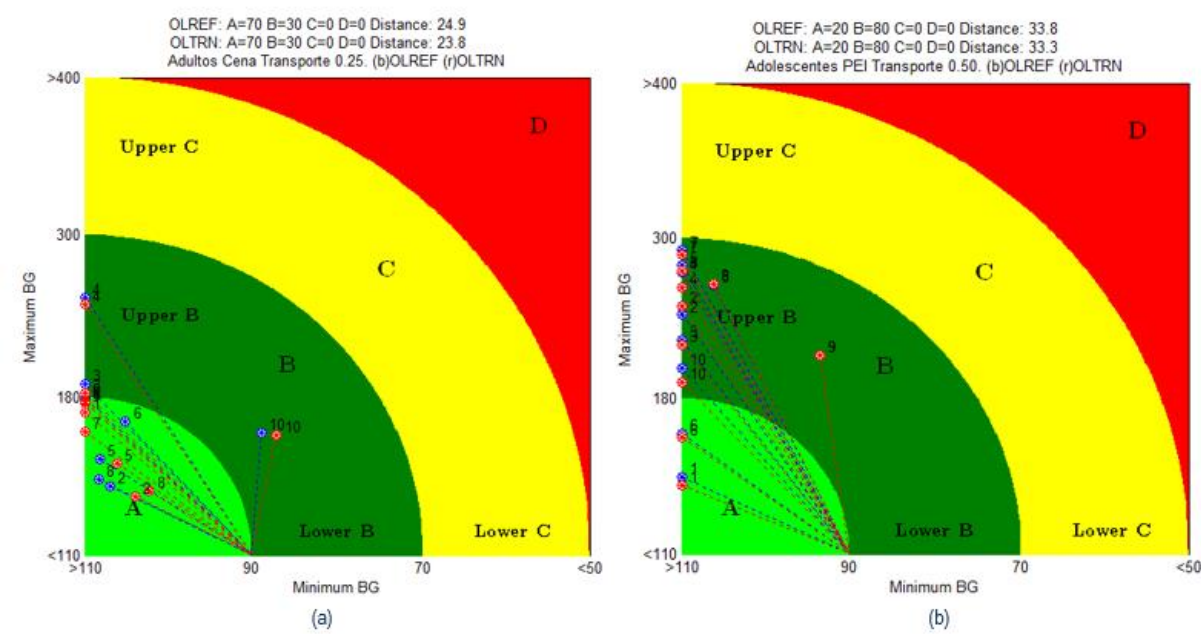


Figura 20: (a) Transporte 0.25, período PPO Cena, Adultos. (b) Transporte 0.50, período PEI adolescentes.

Pese a que estos valores no son significativos, se ha pensado en hacer una terapia que incluya tanto la modificación de la insulina basal en el período postprandial como el transporte de insulina. Por ello, se utilizarán los datos obtenidos para decidir qué valores de transporte convienen en función de la glucosa en el periodo PPE. Para que posteriormente sea más sencillo adaptar los resultados, se ha decidido trabajar con una tabla de estados (Tabla 6) parecida a la que se empleará para la terapia con modificación de insulina basal. De este modo, se obtendrá el transporte óptimo de insulina basal al bolo prandial en función del estado en el que se encuentre.

Tabla 6: Tabla de estados genérica para transporte

GT	ROC	<0	≥ 0

<100	ESTADO 1	ESTADO 2
>=100 && <160	ESTADO 3	ESTADO 4
>160	ESTADO 5	ESTADO 6

Como no se conseguía que se entrara en todos los estados y para obtener más datos que ayudaran a tomar la decisión del transporte óptimo en cada caso, se ha decidido emplear tres escenarios: el A, en que la terapia basal aumenta un 20%, es decir que introduce el 120% de la insulina basal de la terapia CSII; el B, en que se mantiene la terapia basal; el C, en el que se reduce un 20% la terapia basal.

Mediante el uso de estos tres escenarios y con el uso de una función que calcula el ROC del periodo PPE e indica el valor de la glucosa antes de la ingesta, se consigue entrar en todos los estados. Como resultado, se han generado unas tablas que indican, para cada paciente, cada periodo PPO correspondiente a las 3 ingestas y para cada uno de los transportes y la terapia CSII (referencia), el valor de la distancia de la gráfica CVGA y el estado en el que se encuentra. Un ejemplo de estas tablas se encuentra en la Tabla 7, que corresponde al adulto 9, obtenidas del escenario A.

Tabla 7: Tabla de estados y distancias CVGA del Adulto 9 en el escenario A.

ADULT 9	Breakfast	State	Lunch	State	Dinner	State
Reference	6,23960477	1	32,6540837	3	28,1152165	5
Trp. 025	6,23960477	1	33,6500649	3	29,0727199	5
Trp. 050	6,18677939	1	33,4844104	3	28,9184342	5
Trp. 075	5,93774057	1	33,3429479	3	28,7638263	5

Una vez obtenidas todas estas tablas, se realiza una asignación de la cantidad de insulina que se va a transportar mediante la búsqueda de repetición de estados y transportes. Por ejemplo, si para cada vez que un paciente adulto en el periodo PPE que se encuentra en el estado 1, un 70% de las veces la menor distancia obtenida se produce con el transporte de insulina basal al bolo prandial con  $\alpha=0,75$  respecto a un 20% con  $\alpha=0,25$  y un 10% con  $\alpha=0,50$ , se toma la decisión de que cuando el paciente se encuentre en el estado 1, se aplicará el transporte 0.75.

## 4.6. Experimento 4: Efecto de la modificación de la insulina basal del periodo postprandial

Para este experimento se ha partido, tanto para adultos como para adolescentes de una tabla de estados definida en el apartado 3.4. Para saber en que estado se encontraba se ha empleado una función que ha estudiado el ROC en el periodo postprandial por separado para adultos y para adolescentes. Como no se conseguía con el ROC que inicialmente se tomó que los pacientes entraran en los distintos estados, se fue disminuyendo el valor. Una vez que se consiguió, se fueron modificando los multiplicadores hasta que se encontraron los valores más adecuados en cada estado, aquellos que mejor mantenían la glucosa en los periodos postprandiales y que disminuían



el parámetro distancia en la gráfica CVGA. Debido a que los valores óptimos para adultos no eran los mismos que para adolescentes, se han generado dos tablas de estados.

Para evaluar la eficacia de esta terapia, por un lado se ha empleado la gráfica CVGA, extrayendo los resultados en los 3 periodos PPO (desayuno, comida, cena) y en el PPI. En este apartado, se van a mostrar dos gráficas CVGA, una perteneciente al PPI de los adultos y otra para el PPO de la comida en adolescentes. El resto de las gráficas se pueden consultar en el CD adjunto a la memoria.

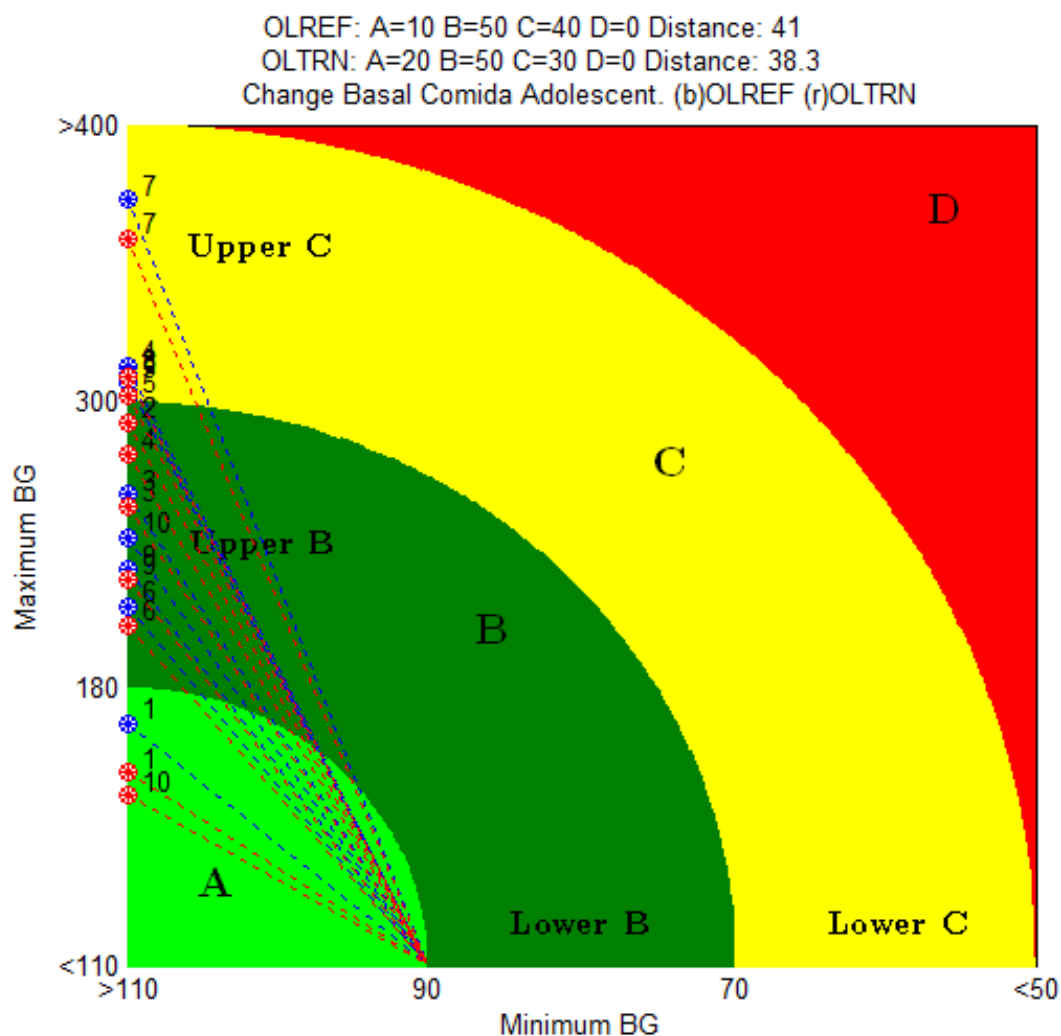


Figura 21: Gráfica CVGA con terapia de modificación de basal. Periodo PPO después de la comida en adolescentes.

La distancia total de la terapia de modificación de basal ha reducido en comparación con la aplicación de la terapia CSII. Para todos los pacientes se ha conseguido reducir la glucosa máxima durante el periodo PPO posterior a la comida aunque no se haya reducido la mínima.

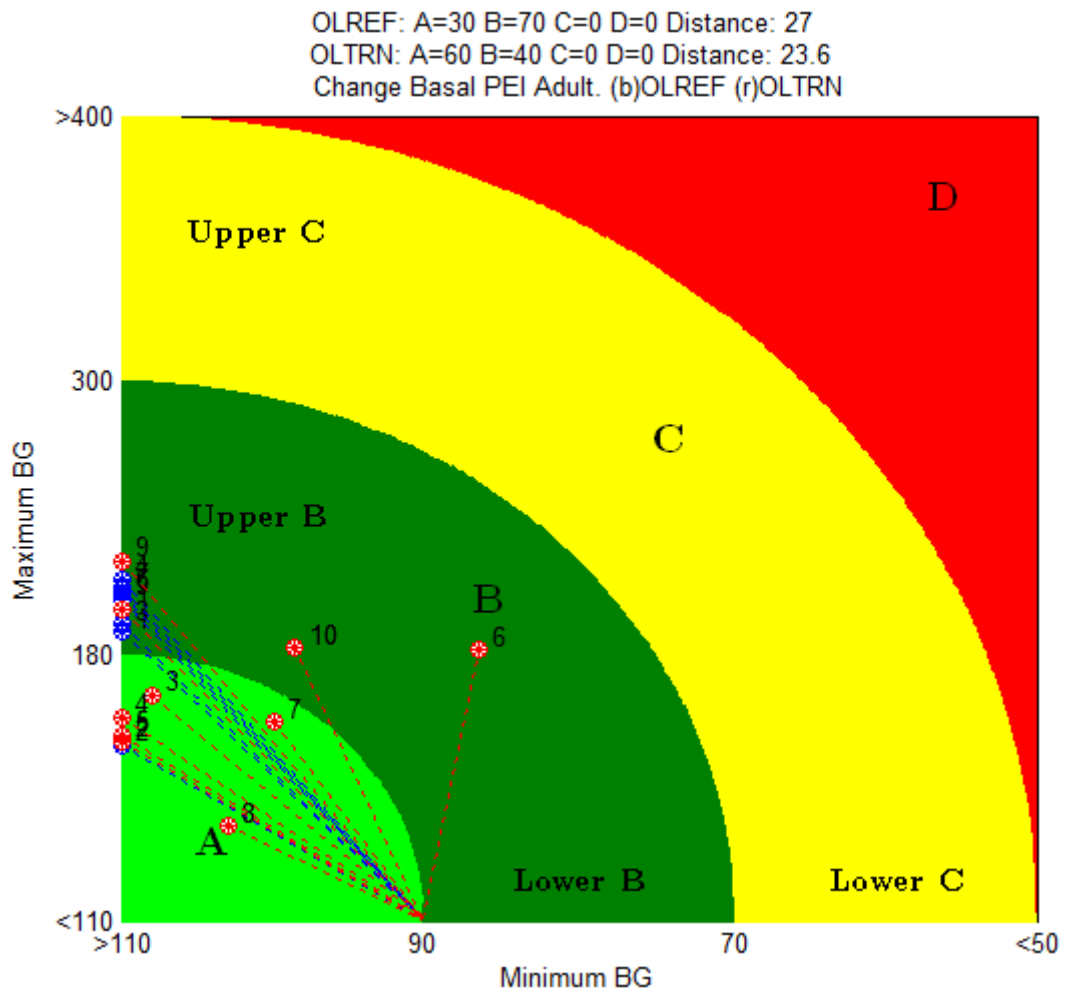


Figura 22: Gráfica CVGA con terapia de modificación de basal. Periodo PEI Adultos.

En el caso del período PEI de los adultos, los cambios son más significativos porque además de una reducción de la máxima en el caso de la mayoría de los pacientes, también se ha logrado reducir la mínima pero sin llegar a reducirla demasiado como para provocar una hipoglucemia.

Por otro lado se ha evaluado los datos del máximo, mínimo, media y mediana y el porcentaje de glucosa en los distintos rangos de valores. Los resultados obtenidos se pueden observar en las tablas 8 y 9. Comparándolas con las que se obtenían de la terapia CSII se pueden observar mejoras generales en los pacientes.

Tabla 8: Resultados estadísticos obtenidos de los adolescentes con el algoritmo CB.

ChangeBasal Adolescentes	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Glucosa (%)				
					<50	<70	70-180	>180	>300
Adolescente 1	132,94	132	166	102	0	0	100	0	0
Adolescente 2	168,13	166	292	101	0	0	65	35	0
Adolescente 3	153,27	152	252	73	0	0	81	9	0
Adolescente 4	160,04	152	277	89	0	0	74	26	0
Adolescente 5	175,02	170	304	87	0	0	58	42	2

Adolescente 6	146,97	155	201	105	0	0	95	5	0
Adolescente 7	181,59	184	367	83	0	0	48	52	4
Adolescente 8	173,1	167	313	85	0	0	66	34	3
Adolescente 9	140,23	144	219	69	0	1	91	8	0
Adolescente 10	146,8	143	194	103	0	0	88	12	0
MEDIA	157,809	156,5	258,5	89,7	0	0,1	76,6	22,3	0,9

Tabla 9: Resultados estadísticos obtenidos de los adultos con el algoritmo de CB.

Change Basal Adultos	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Glucosa (%)				
					<50	<70	70-180	>180	>300
Adulto 1	135,96	134	230	91	0	0	91	9	0
Adulto 2	123,25	124	170	94	0	0	100	0	0
Adulto 3	152,71	153	194	108	0	0	93	7	0
Adulto 4	170,48	164	272	104	0	0	60	40	0
Adulto 5	133,65	130	192	103	0	0	97	3	0
Adulto 6	140,8	136	198	80	0	0	88	12	0
Adulto 7	140,16	139	185	99	0	0	96	4	0
Adulto 8	111,86	108	168	86	0	0	100	0	0
Adulto 9	138,03	137	223	76	0	0	83	17	0
Adulto 10	139,92	135	217	89	0	0	93	7	0
MEDIA	138,682	136	204,9	93	0	0	90,1	9,9	0

Tanto en adolescentes como en adultos, se han conseguido reducir los los valores máximo y mínimo de la glucosa. Por ello, también han disminuido la mediana, que en la terapia CSII se encontraba 167,8 y ahora en 157,8 mg/dl para adolescentes y en 136 y ahora en 142,7 mg/dl para los adultos.

En relación a los rangos de valores que ocupa la glucosa durante el día, para los adolescentes se ha conseguido reducir el porcentaje de glucosa que superaba tanto los 180 como los 300 mg/dl, aunque no se ha podido conseguido que en ningún momento superara los 300mg/dl. En adultos se aumenta el porcentaje de glucosa comprendida entre 70 y 180 mg/dl y nunca llega a superar el valor de 300 mg/dl, para ninguno de los pacientes.

## 4.7. Experimento 5: Combinación de los experimentos 3 y 4

En este experimento se han combinado las tablas de estados obtenidas en los experimentos 3 y 4. A esta terapia se la ha llamado Change Basal-Transport (CBT). Para poder combinarlas se ha ampliado la tabla de los transportes de forma que tuviera 9 estados.

A continuación se van a analizar los resultados obtenidos mostrando dos ejemplos de gráficas CVGA, una para adolescentes y una para adultos y se va a comparar la mediana, la media, el máximo, el mínimo y el porcentaje de glucosa de un rango determinado. Las gráficas seleccionadas son el PEI para adultos y el PPO de la comida para los adolescentes. El resto de gráficas se pueden consultar en el CD adjunto a la memoria.

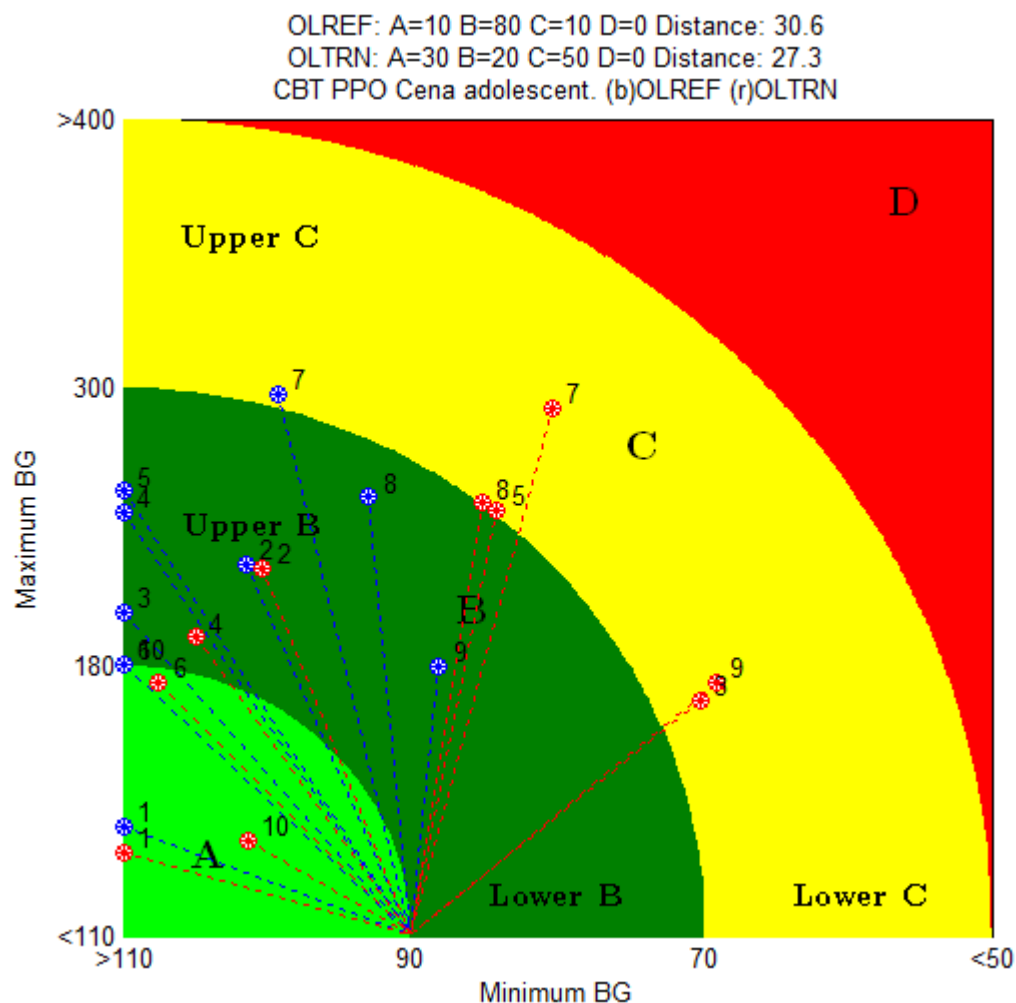


Figura 23: Tratamiento CSII vs CBT en el periodo PPO de la cena en adolescentes.

Los resultados que se han obtenido en los periodos estudiados son muy parecidos a los obtenidos con la terapia CB. Además, como se puede observar en la tabla, y comparándola con la tabla del experimento 4, se disminuye en algunos casos la media, mediana, y los parámetros máximo y mínimo, y hay un porcentaje mayor de glucosa comprendida entre 70 y 180, pero los cambios tampoco son significativos.

Tabla 10: Resultados estadísticos obtenidos de los adolescentes con el algoritmo CBT.

CBT Adolescentes	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Glucosa (%)				
					<50	<70	70-180	>180	>300

Adolescente 1	129,93	128	164	102	0	0	100	0	0
Adolescente 2	168,68	169	298	100	0	0	68	32	0
Adolescente 3	159,13	151	253	118	0	0	75	25	0
Adolescente 4	159,34	156	265	105	0	0	78	22	0
Adolescente 5	172,28	166	199	84	0	0	61	39	0
Adolescente 6	147,24	152	200	104	0	0	96	4	0
Adolescente 7	179,41	180	362	80	0	0	51	49	4
Adolescente 8	173,22	167	313	85	0	0	65	35	3
Adolescente 9	140,23	144	219	69	0	1	91	8	0
Adolescente 10	150,89	149	194	101	0	0	88	12	0
MEDIA	155,035	156,2	246,7	90,8	0	0,1	77,3	22,6	0,7

Sin embargo, la aplicación de la terapia CBT en adultos si que consigue resultados significativos para los adultos. Se consigue reducir la distancia en la gráfica CVGA, es decir, se reducen las variaciones de glucosa en los periodos estudiados. Como se puede observar en la Figura 24, se ha conseguido reducir tanto la glucosa máxima como la mínima en prácticamente todos los pacientes. La distancia media de los pacientes con la terapia CBT es bastante menor que la distancia con la terapia CSII. Una parte positiva en la aplicación de CBT es que se ha conseguido reducir el valor máximo de la glucosa sin provocar ningún caso de hiperglucemia.

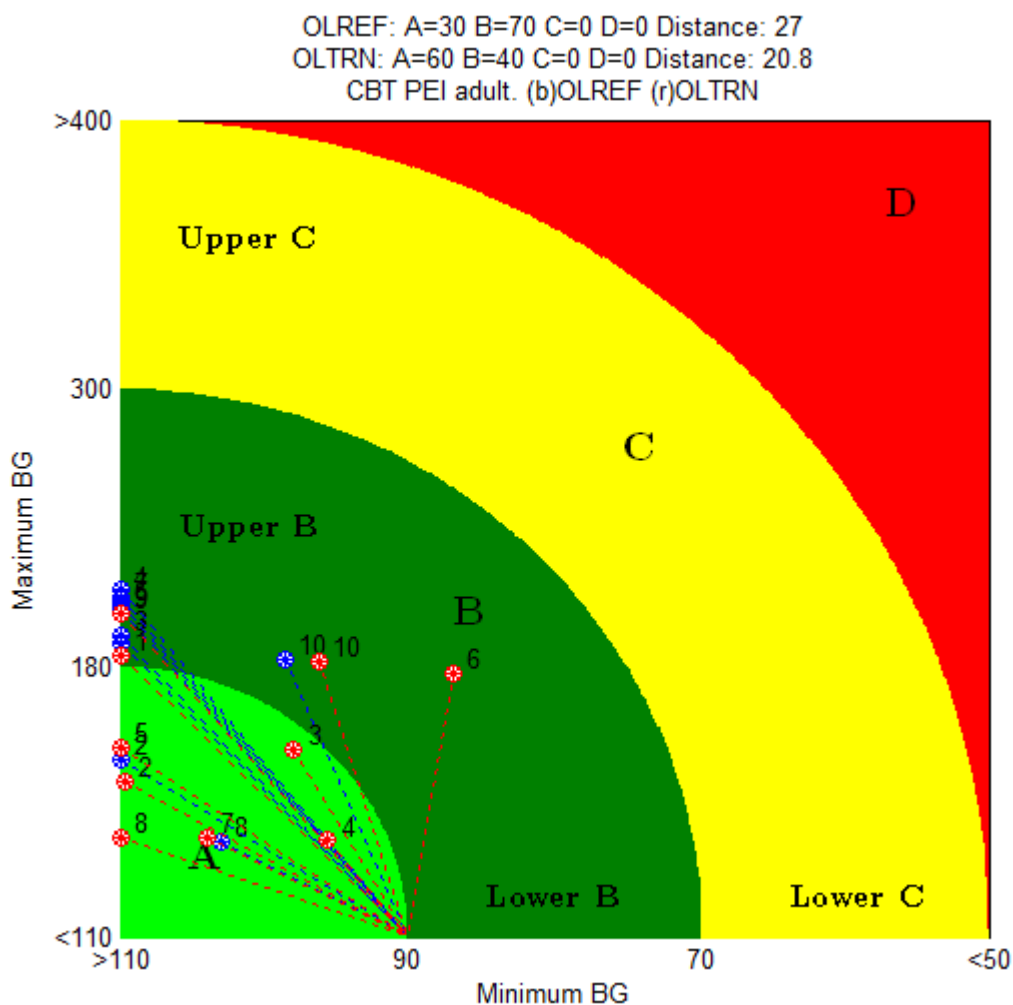


Figura 24: Tratamiento CSII vs CBT en el periodo PEI en adultos

En cuanto a los valores de la glucosa que obtenemos durante el día en las simulaciones de adultos tratados con CBT, los resultados se pueden observar en la tabla 18.

Tabla 11: Resultados estadísticos obtenidos de los adultos con el algoritmo CBT.

CBT Adultos	Media	Mediana	Máximo	Mínimo	Glucosa (%)				
					<50	<70	70-180	>180	>300
Adulto 1	130,47	126	218	91	0	0	93	7	0
Adulto 2	117,63	116	161	94	0	0	100	0	0
Adulto 3	147,08	148	209	92	0	0	96	4	0
Adulto 4	156,29	148	251	95	0	0	72	28	0
Adulto 5	133,25	130	193	95	0	0	96	4	0
Adulto 6	137,16	137	188	80	0	0	96	4	0
Adulto 7	129,22	128	175	95	0	0	100	0	0
Adulto 8	113,11	111	171	83	0	0	100	0	0
Adulto 9	130,37	131	208	76	0	0	90	10	0
Adulto 10	139,46	132	220	87	0	0	93	7	0
MEDIA	133,404	130,7	199,4	88,8	0	0	93,6	6,4	0

En este caso, tanto la media como la mediana así como el máximo y el mínimo de todos los pacientes se han reducido respecto a los resultados de CSII y de CB. Además se consigue mantener la glucosa más controlada, habiendo un porcentaje más elevado de glucosa en el rango de 70-180 mg/dl.

## 4.8. Discusión de los resultados obtenidos

En este apartado se van a discutir algunos de los aspectos relevantes sobre los resultados que se han obtenido mediante la realización del trabajo.

Ha habido dos hitos en cuanto a la realización de los distintos experimentos. Por un lado están los relacionados con los problemas que se derivan del hardware y por otro el control de la glucosa en los pacientes diabéticos en los periodos posteriores a las ingestas.

### 4.8.1. Experimentos 1 y 2: problemas tecnológicos

Sobre los problemas con los sensores, se ha estudiado los efectos que pueden tener la calibración y la falta de datos, y se han corregido dichos errores utilizando interpolación lineal en caso de la calibración y tomar la última muestra distinta de 0 obtenida en caso de falta de datos. Esta corrección hace que la glucosa con la que el sistema va a tomar decisiones en periodos posteriores sobre la cantidad de insulina que se debe suministrar sea más parecida a la real. Para futuros trabajos, se ha dejado preparada una función que realiza tanto la simulación de los errores como sus correcciones (el manejo de esta función está detallado en el Anexo 1). Esta función no trabajará en periodos posteriores a la ingesta, ya que es cuando más problemas hay para controlar la glucosa del paciente y los PEA están programados para que sus calibraciones se realicen fuera de esos periodos.

### 4.8.2. Experimento 3: Transporte

Los resultados que se han obtenido al ampliar la cantidad de insulina del bolo prandial produce distintos comportamientos en los distintos pacientes. No obstante, aunque en algunos de ellos el resultado es mejor, sigue sin ser un resultado significativo como para que se plantee transportar ninguno de los porcentajes propuestos en este proyecto.

En el caso de los pacientes adolescentes, si bien es cierto que aumenta el porcentaje de glucosa que se mantiene en el rango de valores 70-180 mg/dl, no es el suficiente como para que compense este tratamiento. Los adolescentes han sufrido variaciones menores que los adultos, que mejoran algo más los resultados. En el caso de los adultos, cuando menos significativa es la mejora es en el transporte en el que  $\alpha=0,75$ , justo al contrario que en los adolescentes, para los cuales su mayor mejora respecto a la terapia CSII se produce en ese porcentaje.

Aproximadamente, la glucosa reduce su máximo y su mínimo una media de 3.4mg/dl en el máximo y 0.05mg/dl en el mínimo. Además, el control de la glucosa dentro de los valores 70-180mg/dl se mejora una media de 1,1% para los adolescentes y un 2,7% para los adultos.

Vistos estos resultados, se tomó la decisión de estudiar cada ingesta y cada transporte por separado para ver si podía resultar útil al combinar el transporte con otra terapia ya que por si mismo no es efectivo con los porcentajes elegidos. Se crearon dos escenarios distintos al que se había estado estudiando hasta ahora, aumentando y reduciendo la insulina basal un 20%. Con ello, se trataba de provocar estados de hipo o hiperglucemia en el periodo preprandial, para ver como afectaría el transporte en estos casos.

El estado glucémico de los pacientes comparando cualquiera de los escenarios A o C con el B, variaba notoriamente. En el escenario A, en el que se aumentaba un 20% el nivel de basal suministrada, los pacientes entraban al periodo de la ingesta con unos niveles de azúcar mucho más elevados, llegando en algunos casos a la hiperglucemia. En estos últimos casos, el transporte de 0.75 de insulina basal al bolo prandial era el más efectivo.

En el escenario C, en el que se reducía un 20% el nivel de basal introducida, el transporte era mucho más efectivo que para los otros dos escenarios, puesto que muchos llegaban a la ingesta con unos niveles de azúcar no compatibles con la vida y el transporte, aumentaba mucho la mínima.

Estas pruebas han ayudado a observar el transporte en distintos estados glucémicos de los pacientes, ya que se ha podido acceder a todo y observar qué cantidad de transporte es mejor en dichos estados.

### 4.8.3: Experimento 4: CB

Pese a que al inicio de este experimento, los cambios de glucosa podrían ser mayores de 1mg/dl cada minuto, eso no sucedía. Se ha observado que, durante el periodo preprandial, los cambios de la glucosa son pequeños, y para poder realizar un estudio de los cambios que supondría un aumento o disminución de la basal para distintos estados (que dependen de la subida o bajada de la glucosa en periodo preprandial, valor de la glucosa anterior a la ingesta) se tomó un ROC muy pequeño.

Mediante la realización de este experimento, se ha podido comprobar una vez más que el control de los pacientes adolescentes es más difícil que el de los adultos. En el caso de los adolescentes, el cambio por defecto o por aumento de la insulina basal ha conseguido reducir los niveles máximos de glucosa obtenidos en los periodos posteriores a las ingestas. No obstante, no se ha conseguido reducir el nivel de la glucosa mínima de forma significativa. En los adultos, se han conseguido tanto reducciones de la máxima como de la mínima.

#### **4.8.4: Experimento 5: CBT**

En este experimento, de nuevo, los resultados para los adultos son mucho mejores que para los adolescentes. En éstos últimos aplicar esta terapia o aplicar la terapia CB produce prácticamente los mismos resultados.

La combinación de la modificación de la basal con el transporte de insulina ha resultado ser en los adultos una decisión acertada. Los niveles de glucosa se mantienen mucho más estables, reduciendo una media de 15 mg/dl tanto el valor máximo como el mínimo de la glucosa. Además, los niveles de glucosa en los distintos periodos postprandiales y en el PEI se mantienen mucho más estables. Es el más efectivo en cuanto a la evaluación de la gráfica CVGA mediante el parámetro de distancia.

#### **4.8.5: Comparación de los resultados de la terapia CB, CBT y CSII**

Para ver de una forma más clara las diferencias obtenidas en las distintas terapias en relación a los resultados estadísticos obtenidos en cada una de las terapias, se van a presentar en este apartado distintas gráficas comparativas.



Resultados para los adultos

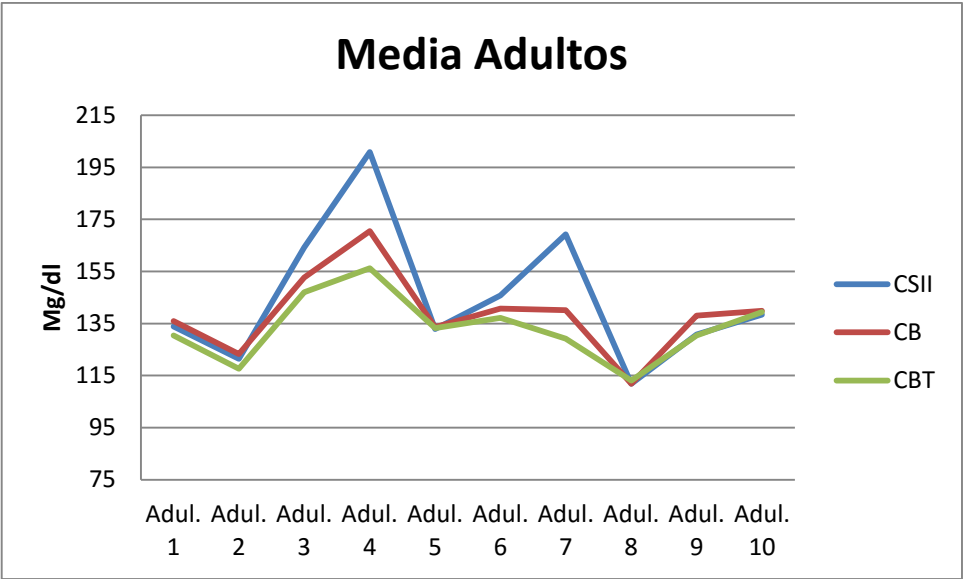


Figura 24: Representación de la media de la glucosa de los adultos.

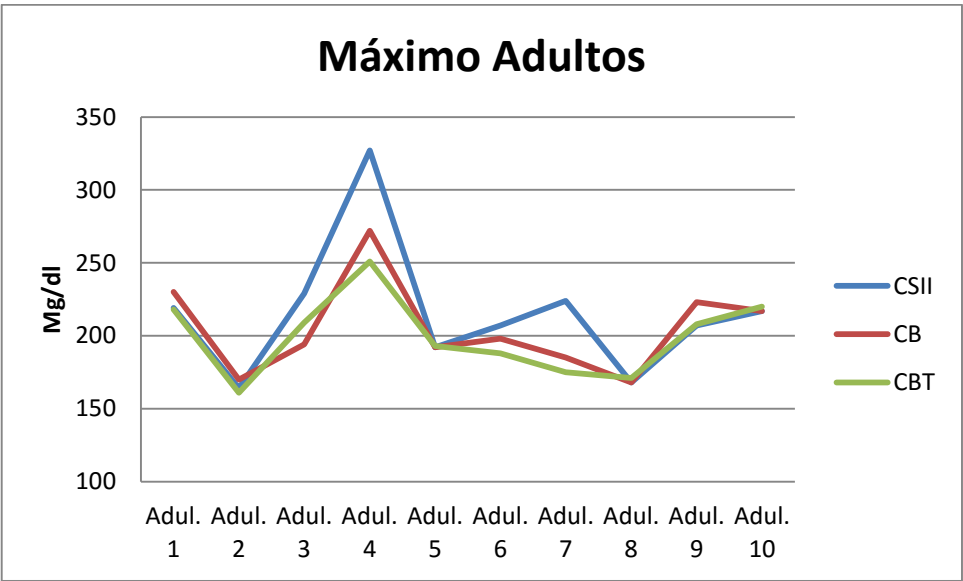


Figura 25: Representación del valor máximo de la glucosa en los adultos.

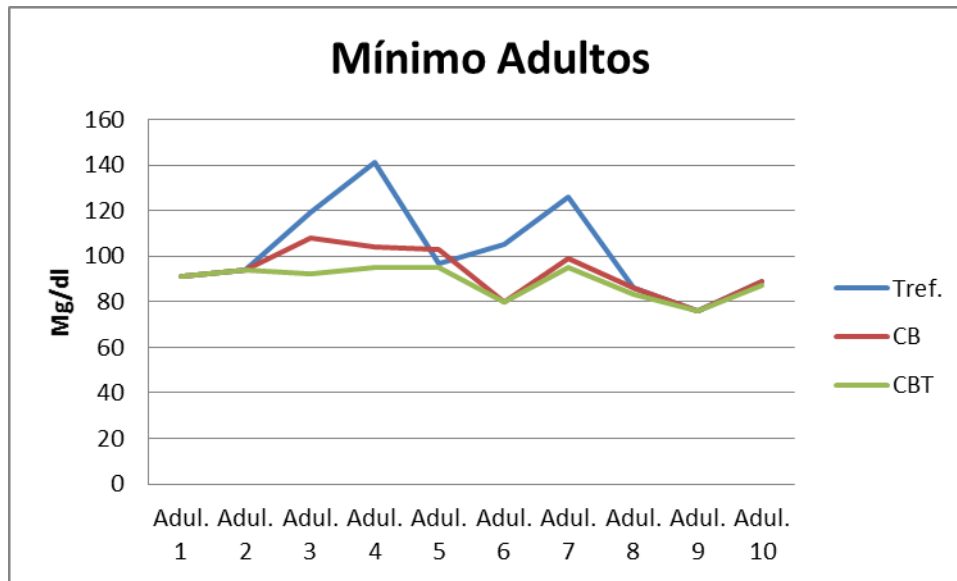


Figura 26: Representación del valor mínimo de la glucosa en los adultos.

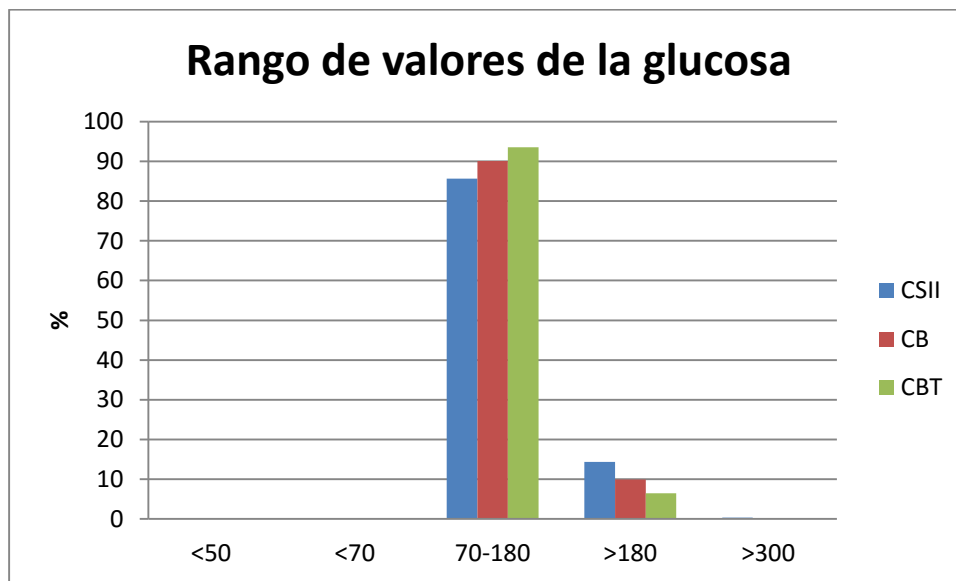


Figura 27: Porcentaje de glucosa que se mantiene en un rango de valores (mg/dL). Adultos.

Resultados para los adolescentes

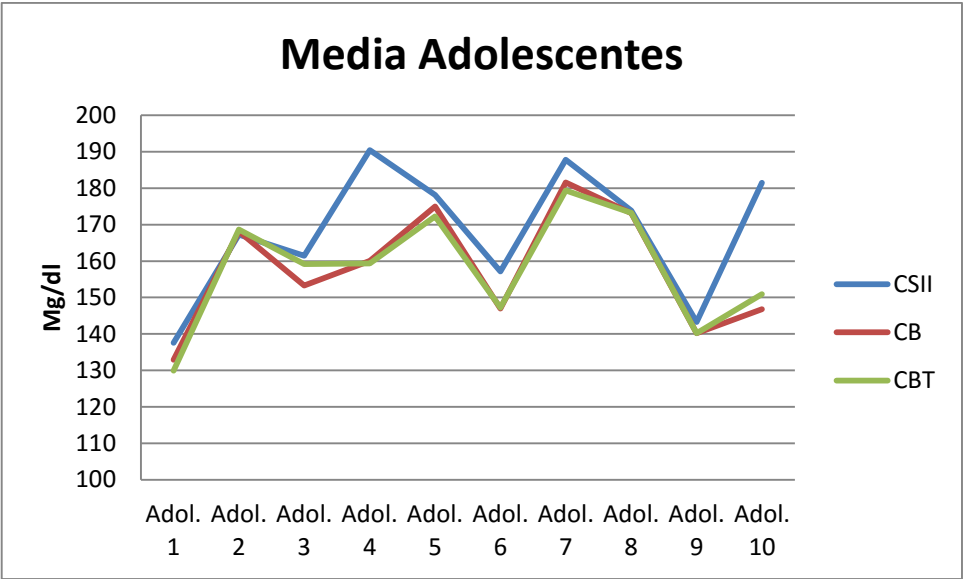


Figura 28:Representación de la media de la glucosa en los adolescentes.

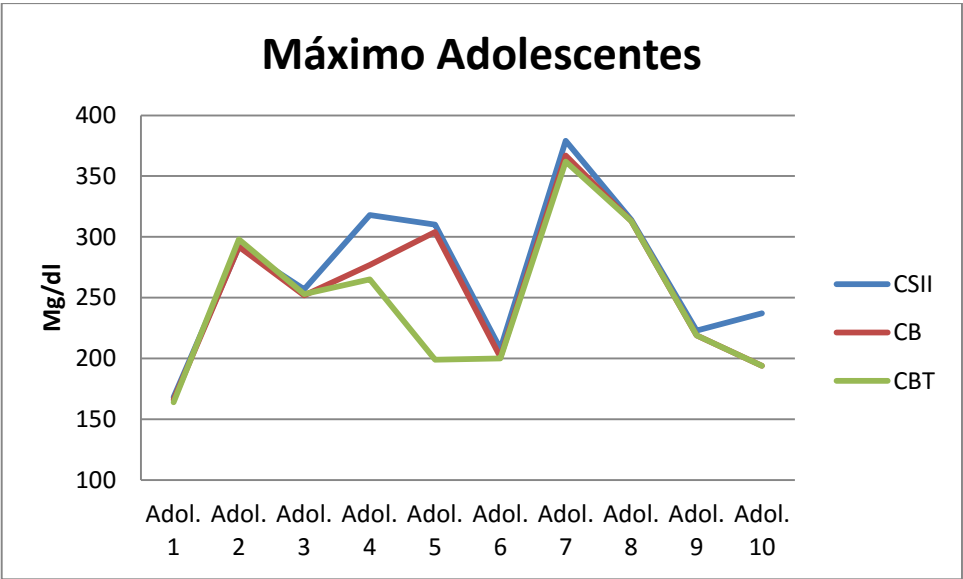


Figura 29: Representación del valor máximo de la glucosa en adolescentes.

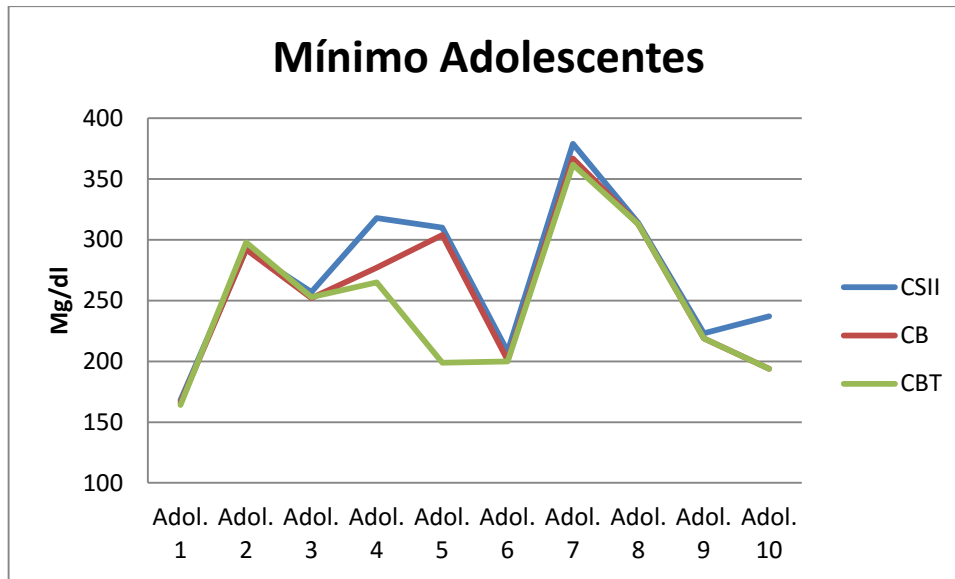


Figura 30: Representación del valor mínimo de la glucosa en adolescentes.

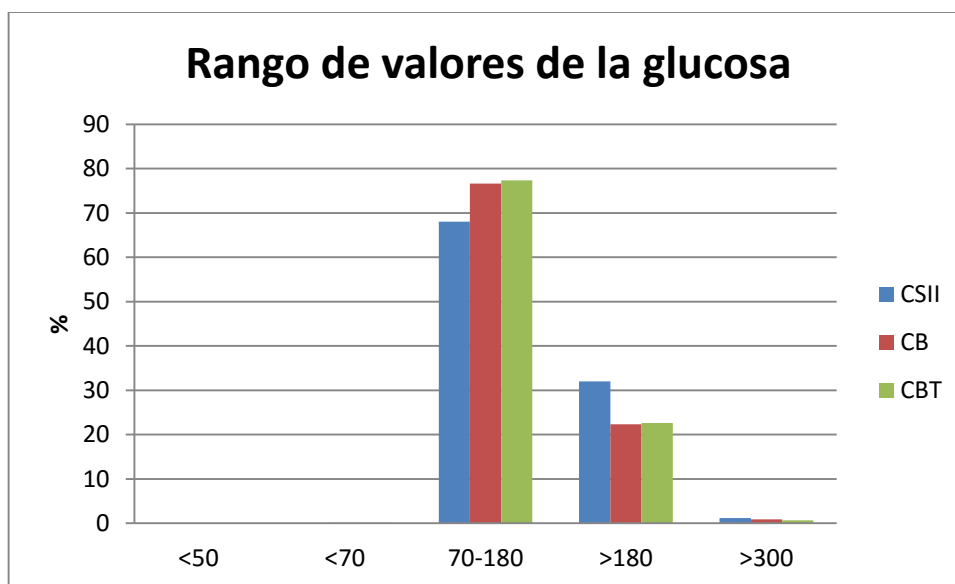


Figura 31: Porcentaje de glucosa que se mantiene en un rango de valores (mg/dL) Adolescentes.





# 5



## 5. CONCLUSIONES





## 5.1 Conclusiones

En el Proyecto se han presentado distintos métodos para ayudar a controlar el estado glucémico del paciente en el periodo posterior a la ingesta y también la emulación y corrección de problemas tecnológicos.

Es recomendable tener en cuenta en las simulaciones los errores provocados por los equipos de medida y cómo se van a corregir ya que de este modo se estará trabajando en un escenario más parecido a la realidad.

Para los pacientes adultos es más sencillo controlar los niveles de glucemia en sangre. Sin embargo, en el caso de los pacientes adolescentes, los métodos estudiados generan resultados mucho menos significativos que en el caso de los adultos.

De los tres métodos propuestos en el proyecto:

- El uso del transporte de insulina basal ha generado resultados poco significativos para adultos y adolescentes.
- El método CB, que modifica la cantidad de basal a suministrar en el periodo postprandial, resulta ser una propuesta de terapia a considerar ya que reduce los valores máximo y mínimo de la glucosa tanto en adultos como para adolescentes.
- El método CBT produce unos resultados muy similares al método CB en adolescentes, y reduce de forma significativa el máximo y el mínimo de la glucosa en los periodos posteriores a la ingesta y en el periodo previo a la cena.

A continuación se presentan las conclusiones parciales sobre la demostración del cumplimiento de las diferentes hipótesis planteadas:

**Hipótesis 1:** *Transportar una cantidad de la insulina basal al bolo prandial que se administra 15 minutos antes de una ingesta mejora el control glucémico del paciente en el periodo entre la comida y la cena y el periodo postprandial, como resultado del transporte la insulina total administrada es la misma que la de la terapia CSII.*

El transporte de insulina basal al bolo prandial en los porcentajes que se han elegido para este proyecto produce unas mejoras muy sutiles como para considerarlo una mejora del control glucémico del paciente. No obstante, el planteamiento de esta hipótesis ha desencadenado en el estudio del transporte óptimo en función del periodo anterior a la ingesta, que ha resultado útil para la realización de experimentos posteriores.

**Hipótesis 2:** *La modificación de cantidad de insulina basal del periodo postprandial mejora el control glucémico del paciente en el periodo entre la comida y la cena y el periodo postprandial.*

La modificación de la cantidad de insulina basal mejora el control en los distintos periodos de estudio siempre y cuando no se permita que el paciente se quede en sin infusiones de insulina basal. En caso de que el paciente vaya a realizar una ingesta teniendo la glucosa elevada, el hecho de aumentar la insulina basal ayuda a reducir la cantidad de glucosa en sangre no únicamente durante el periodo en que se modifica esta insulina, si no también en periodos posteriores.

**Hipótesis 3:** *La creación y aplicación de un sistema de control basado en reglas mediante el estudio y observación del periodo preprandial mejora el control glucémico del paciente en el periodo postprandial.*

Del estudio del período periodo preprandial se han podido obtener reglas útiles que han servido para la toma de decisiones. Se partía de unas reglas lógicas no demostradas que se han ido modificando gracias a las reglas obtenidas del estudio mencionado. El uso de estas reglas ha servido para mejorar el control glucémico del paciente adulto de forma significativa y el del adolescente en menor grado.

# 6



## **6. TRABAJOS FUTUROS**





Queda aún mucho trabajo por resolver, tanto en el control del estado glucémico de los pacientes como en solventar los errores de la tecnología. Algunos de los trabajos futuros que se podrían realizar son los siguientes:

- Nuevas propuestas para la corrección de errores derivadas del uso de sensores.
- Proponer un algoritmo que, en función del estado glucémico del paciente en los periodos anteriores a las ingestas, sea capaz de decidir un porcentaje de transporte que ayude a mantener al paciente en un estado de normoglucemia en periodos posteriores a las ingestas.
- Considerar, además del estado glucémico previo a la ingesta, la cantidad de carbohidratos que se van a consumir antes de decidir un porcentaje de transporte o de modificar la insulina basal. Esta consideración podría efectuarse mediante el estudio de las ingestas de días anteriores o bien por ser un dato introducido por el usuario.
- Realizar una experimentación clínica más completa, empleando también a los niños en el simulador UVA/Padova.
- Realizar más ensayos con otros planes de ingestas y que tengan variabilidad.
- Emplear las tablas de estados que se han obtenido mediante la realización de este proyecto en pacientes cuya terapia CSII sea la óptima para cada paciente y en simulaciones dónde cada paciente tenga su propio horario de comidas y cantidades de carbohidratos en cada ingesta.
- La predicción de la glucosa del sensor no debería de ser única en un sistema de control en lazo cerrado. Para reducir más aún los retardos se podrían realizar predicciones en otras variables como la insulina en sangre del paciente o de la salida del inversor. Introducir predicciones en los sistemas de estimación, con el objetivo de reducir aún más los retardos de transporte de la glucosa y de la absorción de las dosis de insulina.
- Obtener nuevas formas de inicialización definidas con ventanas temporales de ayuno o postprandial, previas al lazo cerrado que no requieran de un ajuste a cada paciente para proponer una inicialización universal que se aplique de idéntica forma a todos los pacientes para el ajuste de la ganancia a sus necesidades. Este método podría ser extrapolado a otros controladores.
- En el modo de control en lazo semicerrado buscar otras combinaciones de relacionar la presencia de una ingesta con la aplicación manual del bolo prandial, así como proponer cambios en la glucosa de referencia.
- En un control adaptativo por modelo de referencia que tenga definido un error de funcionamiento, se podrían utilizar los diferentes estados tanto de insulina como de glucosa para limitar la infusión. Se podría realizar un estudio de los errores de insulina y de glucosa para relacionarlos con el control glucémico y más en concreto con la administración de insulina. Definiendo una nueva restricción en el sistema de seguridad.









## **7 ANEXOS**



## 7.1. Anexo 1: Guía de usuario para las el uso de las funciones sobre los problemas tecnológicos de los sensores

Se van a emplear dos variables para guardar los datos de la glucosa: g1, que almacenará los valores de glucosa con los datos con los errores y g2 que almacenará los datos de la glucosa con los errores corregidos.

Existen dos funciones:

- **RealSensorEmulates:** simula la pérdida de datos y la calibración que realiza el sensor. Sus parámetros de entrada son k: tiempo discreto, g: glucosa intravenosa/subcutánea y HMF. Su parámetro de salida es HMF.
- **SolveSensorEmulates:** simula la corrección de la falta de datos y calibración. Tiene como parámetros de entrada k, HMF y sampleNum, que es el número de muestras sobre el que se tiene que rehacer el cálculo para solventar el error. Su parámetro de salida es HMF.

Para introducir las horas a las que se desean las calibraciones y la falta de datos y el número de datos que se quieren perder se debe ir al archivo VarInitializer. En la estructura EMUL, hay tres variables que se deben tener en cuenta:

- **calibrationTime:** Array en el que se introducen las horas para la realización del calibrado. Actualmente hay introducidos dos valores, pero se puede ampliar o reducir
- **LackDataTime:** Hora a la que se producirá la falta de datos. Actualmente solo hay un valor, para que se produzca el error una vez. pero se puede ampliar y poner un array.
- **LackDataPeriod:** Número de muestras en los que no se leerán los datos del sensor.

Las llamadas a estas funciones se realizan en la function HybridController, y está programado de tal forma que, si el usuario introduce para que se produzcan calibraciones o para que haya una falta de datos durante el periodo postprandial, no se simularán los errores.

# 8



## 8 REFERENCIAS

- Acosta Delgado, D. (2005). *Indicaciones y selección de los candidatos para ISCI. Sediabetes*.
- Alonso Grullón, G. (2015). *Mejora postprandial de un controlador basado en reglas*. Madrid.
- Asociation, A. D. (6 de Junio de 2015). 50 Years of Diabetes Research and Treatment. *AMA*.
- Baldwin, J. y. (1980). Modeling controllers using fussy relations. En *Kybemetes Vol. 9* (págs. 223-229).
- Bondia, J., Dassau, E., Zisser, H., Calm, R., Vehí, J., & Jovanovič, L. (Enero de 2009). Coordinated Basal–Bolus Infusion for Tighter Postprandial Glucose Control in Insulin Pump Therapy.
- Cárdenas, C. B. (2008). *Desarrollo y aplicación de un sistema basado en ENFET. Tesis doctoral*. . Barcelona.
- Cobelli C., Federspil, G. Pacini, A. Salvan, Scandellari, C. (1982). En *An Integrated Model of Blood Glucose Dynamics Control* (págs. 27-60).
- Dubois, D. y. (1984). Fuzzy logics and the generalized modus ponens revisited. En *Cybernetic System vol. 15* (págs. 3-4).
- Molina Pascual, A. (2013). *Sistema de Control Borroso en lazo cerrado para terapias con insulina en diabetes tipo 1*. Madrid.
- Picón Cesar M.J, R. d. (2009). Ayuda a la decisión en insulino terapia intensiva. En *Tecnologías aplicadas a la diabetes* (págs. 237-260).
- Picón Cesar M.J, R. d. (2009). Monitorización continua de la glucosa: sistemas inteligentes. En *Tecnologías aplicadas a la diabetes* (págs. 53-84).
- Rodríguez Herrero, A. (2010). *Propuesta de un algoritmo de control en lazo cerrado para la diabetes tipo 1*. . Madrid.
- Rodríguez Herrero, A. (s.f.). *La Diabetes: Bioingeniería aplicada a la diabetes [Diapositivas en PDF]*. Departamento de Sistemas Electrónicos y de Control.
- U.E., S.-K. (2007). Chemical and biochemical sensors. En *Chemical Sensors and Biosensors for Medical and Biological Applications* (págs. 33-81).



